Стивен М. Стал

ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Перевод с английского под редакцией
Дамира Криницкого

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке 6
Предисловие к четвертому изданию на английском языке. *Перевод Дамира Криницкого* 8
Список сокращений и условных обозначений 11
Глава 1. Химическая нейротрансмиссия. *Перевод Весты Поляковой и Дамира Криницкого* 13
Глава 2. Транспортёры, рецепторы и ферменты в качестве мишеней действия психотропных препаратов. *Перевод Весты Поляковой и Дамира Криницкого* 42
Глава 3. Ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов. *Перевод Дарьи Простяковой и Анны Мосиной* 68
Глава 4. Психоз и шизофрения. *Перевод Дамира Криницкого* 95
Глава 5. Антипсихотические препараты. *Перевод Натальи Войновой* 147
Глава 6. Расстройства настроения. *Перевод Анны Мосиной* 262
Глава 7. Антидепрессанты. *Перевод Ольги Макаревич* 311
Глава 8. Стабилизаторы настроения. *Перевод Антона Ященко* 405
Глава 9. Тревожные расстройства и анксиолитики. *Перевод Антона Ященко* 426
Глава 10. Хроническая боль и ее лечение. *Перевод Анны Мосиной* 461
Глава 11. Расстройства сна и бодрствования и их лечение. *Перевод Татьяны Полтавской и Павла Золоторёва* 487
Глава 12. Синдром дефицита внимания и гиперактивности и его лечение. *Перевод Павла Золоторёва* 518
Глава 13. Деменция и ее лечение. *Перевод Павла Золоторёва* 555
Глава 14. Импульсивность. Компульсивность. Пристрастие. *Перевод Антона Ященко и Дамира Криницкого* 593
Рекомендуемая литература и избранные источники 638
Предметный указатель 649

Список сокращений и условных обозначений

* — торговое название лекарственного средства

\# — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

® — лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек

α-МСГ — α-меланоцитстимулирующий гормон

АИОЗС — антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина

АОР — антагонист орексиновых рецепторов

АОРДД — антагонист орексиновых рецепторов двойного действия

АТФаза — аденозинтрифосфатаза

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВМПФК — вентромедиальная префронтальная кора

ГАМК — γ-аминомасляная кислота

ГОМК — γ-оксимасляная кислота

ГТР — генерализованное тревожное расстройство

ДЛПФК — дорсолатеральная префронтальная кора

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ДОФА — диоксифенилаланин

ИМАО — ингибитор моноаминоксидазы

ИОЗН — ингибитор обратного захвата норадреналина

ИОЗНД — ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина

ИОЗСН — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

МАО — моноаминоксидаза

МКБ — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

МРТ — магнитно-резонансная томография

НАМ — негативный аллостерический модулятор

ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство

ПАМ — позитивный аллостерический модулятор

ПЗКК — потенциал-зависимый кальциевый канал

ПЗНК — потенциал-зависимый натриевый канал

ПОМК — проопиомеланокортин

ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

РНК — рибонуклеиновая кислота

СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности

СИОЗН — селективный ингибитор обратного захвата норадреналина

СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина

ФДГ-ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордезоксиглюкозы

фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

ЦНС — центральная нервная система

ЧАИОЗС — частичные агонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина

5HT (5-hydroxytryptamine) — 5-гидрокситриптамин (серотонин)

AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор головного мозга

CB1 (cannabinoid 1 receptor) — каннабиноидный рецептор 1-го типа

COMT (catechol-O-methyl transferase) — катехол-О-метилтрансфераза

CR (controlled release) — препарат с контролируемым высвобождением

CYP (cytochrome P450) — цитохром Р450

DAO (D-amino acid oxidase) — оксидаза D-аминокислот

DAOA (D-amino acid oxidase activator) — активатор оксидазы D-аминокислот

DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам; разраба-

тывается и издается Американской психиатрической ассоциацией

EAAT (excitatory amino acid transporter) — транспортёр возбуждающих аминокислот

ER (extended release) — препарат с замедленным высвобождением

FDA (Food and Drug Administration) — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов Соединенных Штатов Америки

IR (immediate release) — препарат с немедленным высвобождением

MDMA — 3,4-метилендиокси-N-метамфетамин

MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase) — метилентетрагидрофолатредуктаза

NMDA — N-метил-D-аспартат

PCP — фенциклидин

VMAT (vesicular monoamine transporter) — везикулярный транспортёр моноаминов

XR (extended release) — препарат с замедленным высвобождением

Глава

1

Химическая нейротрансмиссия

Анатомические и химические основы нейротрансмиссии 13

Принципы химической нейротрансмиссии 17

Нейромедиаторы 17

Нейротрансмиссия: классическая, ретроградная и объемная 18

Электросекреторное сопряжение 21

Каскады передачи сигнала 22

Обзор 22

Формирование вторичного мессенджера 24

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновым мессенджерам 26

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновому каскаду, запускающему экспрессию генов 30

Каким образом нейротрансмиссия запускает экспрессию генов? 32

Молекулярные механизмы экспрессии генов 32

Эпигенетика 37

Каковы молекулярные механизмы эпигенетики? 38

Как эпигенетика сохраняет или изменяет статус-кво? 39

Заключение 40

Современная психофармакология — это во многом история о химической нейротрансмиссии. Каким образом лекарственные препараты воздействуют на головной мозг? Как различные заболевания влияют на центральную нервную систему (ЦНС)? Как прием психотропных лекарственных препаратов отражается на поведении? Для того, чтобы это понять, необходимо свободно разговаривать на языке химической нейротрансмиссии и понимать ее принципы. Тот, кто изучает психофармакологию, не может позволить себе недооценить важность этого факта. Данная глава формирует фундамент всей книги и является своего рода дорожной картой для путешествия по одному из самых интересных направлений современных нейронаук, изучающему влияние психических расстройств и лекарственных препаратов на ЦНС.

Анатомические и химические основы нейротрансмиссии

Что представляет собой нейротрансмиссия? Нейротрансмиссию можно описать анатомически, химически и электрически. *Анатомической* основой нейротрансмиссии являются нейроны (рис. 1.1–1.3) и соединения между ними, называемые синапсами (рис. 1.4). Это так называемая *анатомическая составляющая* нервной системы, представляющая собой комплекс «смонтированных» синаптических соединений между нейронами наподобие миллионов телефонных проводов внутри тысяч кабелей. С этой точки зрения головной мозг представляет собой сложную электросхему, направляющую электрические импульсы в места подключения «проводов» (то есть к синапсам). Синапсы могут сформироваться на любых частях нейрона: не только на дендритах, как аксодендритические синапсы, но также и на теле клетки (соме) — так называемые аксосоматические синапсы, и даже между двумя аксонами (аксо-аксональные синапсы) (см. рис. 1.2). Такие синапсы называют «асимметричными», поскольку их структура позволяет функционировать лишь в одном направлении, а именно в антероградном: от аксона первого нейрона к дендриту, телу или аксону второго нейрона (см. рис. 1.2 и 1.3). Это означает, что существуют пресинаптические элементы, которые отличаются от постсинаптических (см. рис. 1.4). Говоря более конкретно, нейромедиатор упакован в пресинаптическом нервном окончании, словно боеприпасы в заряженном ружье, которое впоследствии выстреливает в постсинаптический нейрон и поражает свою цель — рецепторы.

Нейроны в головном мозге осуществляют химические взаимодействия друг с другом. Головной мозг человека состоит из десятков миллиар-

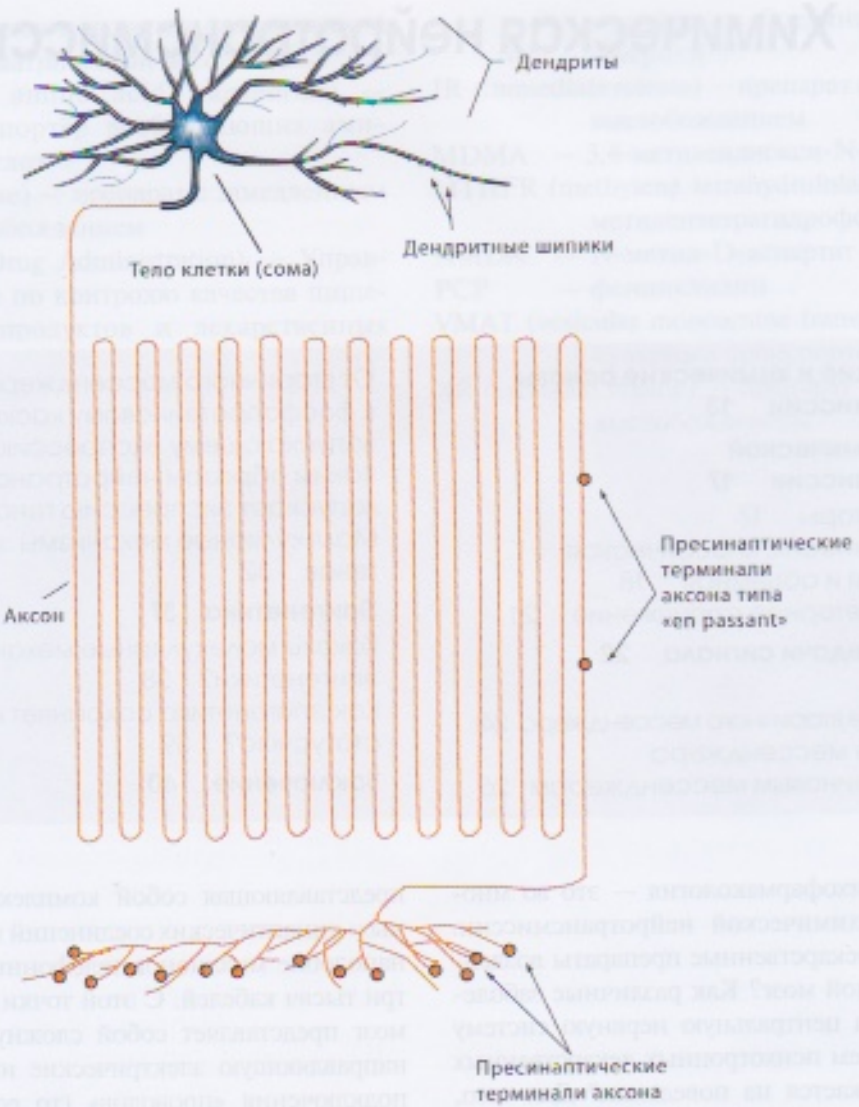


Рис. 1.1. Общая структура нейрона. На данном рисунке в концептуальной форме представлена общая структура нейрона. Все нейроны имеют клеточное тело, называемое сомой, которое является «командным центром» всего нейрона и содержит в себе ядро клетки. Также все нейроны структурно приспособлены как к получению, так и к отправлению информации. Нейроны отправляют информацию по аксонам, которые образуют пресинаптические терминали на своем протяжении (терминали типа «en passant») или на своих окончаниях

дов нейронов, при этом каждый нейрон связан с тысячами других. Таким образом, головной мозг насчитывает триллионы специализированных соединений, называемых синапсами. Нейроны могут иметь различные размеры, длину и форму, что и определяет их функции. Наряду с этим, локализация в головном мозге также играет свою роль в определении функции, которую нейрон выполняет. При неисправности некоторых нейронов могут возникать поведенческие симптомы. При воздействии на функции нейронов психотропными препаратами симптомы могут частично ослабевать, усиливаться или появляться.

Общая структура нейрона. Хотя в данном учебнике нейроны часто изображаются в их общем виде (как это показано на рис. 1.1–1.3), важно понимать, что многие нейроны имеют свое уникальное строение, зависящее от локализации в мозге и выполняемой функции. Все нейроны имеют клеточное тело (называемое сомой) и дендриты. С помощью дендритов нейроны получают информацию от других нервных клеток — иногда это происходит с помощью дендритных шипиков, но чаще благодаря причудливо ветвящемуся «дереву» дендритов (см. рис. 1.2). Еще нейроны имеют такие образования, как аксоны, с помощью которых они посылают информацию к другим нейронам. Аксон формирует пресинаптические терминали на своем протяжении (терминали типа en passant,

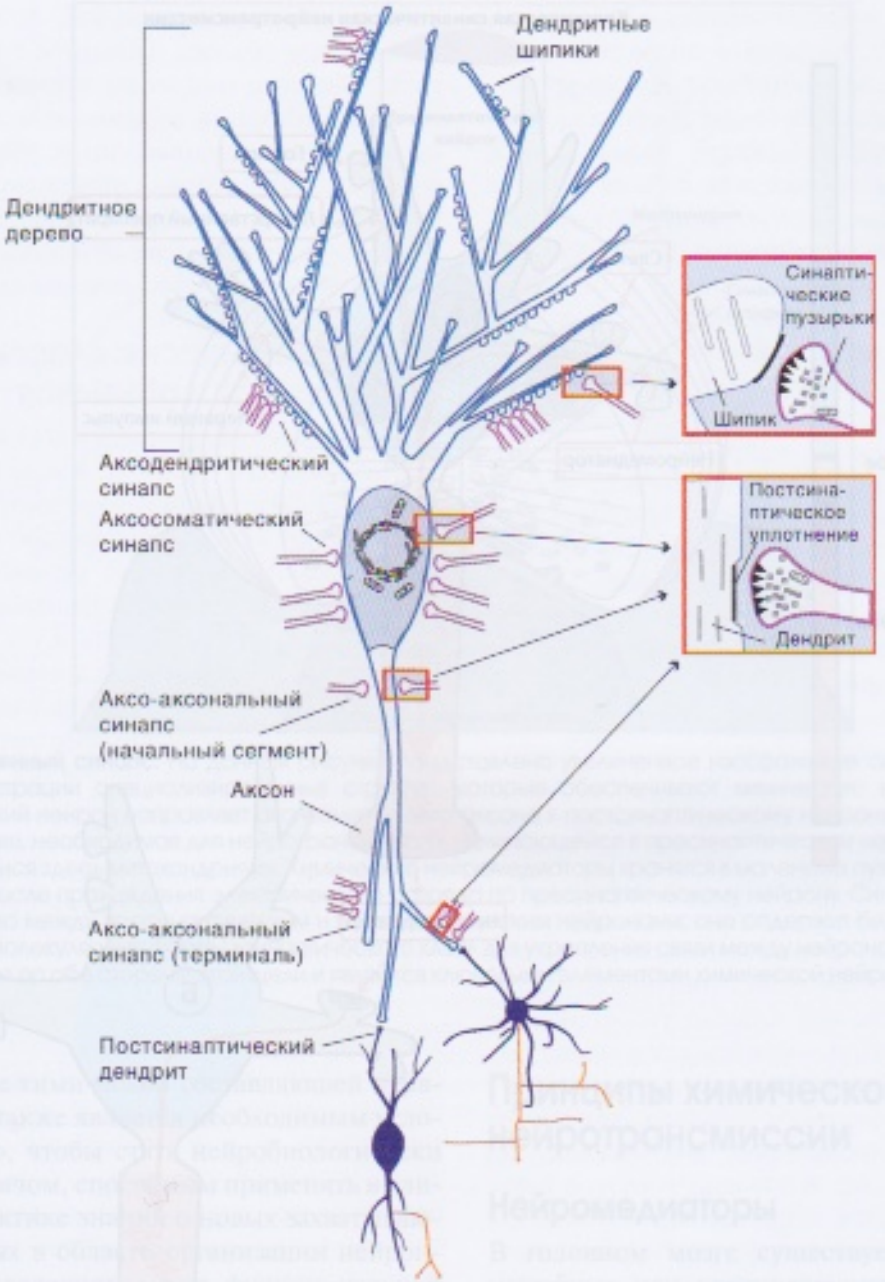


Рис. 1.2. Аксодендритические, аксосоматические и акso-аксональные соединения. После завершения своей миграции, нейроны образуют синапсы. Как показано на рисунке, синаптические связи могут формироваться не только между аксоном и дендритом двух разных нейронов (аксодендретические), но также между аксоном и самой (аксосоматические), либо между аксонами двух нейронов (акso-аксональные). Взаимодействие происходит в антероградном направлении: от аксона первого нейрона к дендриту, соме или аксону второго нейрона

называемые также попутными терминалями, см. рис. 1.1), или на своих окончаниях (пресинаптические аксонные терминали, см. рис. 1.1–1.4).

Нейротрансмиссия имеет *анатомическое* оснащение, но по своей сути она является весьма изящным химическим механизмом. В дополнение к анатомической составляющей нервной системы существует ее *химическая составляющая*, формирующая *химическую* основу нейротрансмиссии, благодаря которой сигналы кодируются, декодируются, преобразовываются и отправляются по своему пути. Для того чтобы понять, каким образом психотропные препараты осуществляют свое действие, необходимо разобраться в принципах химической нейротрансмиссии, поскольку данные препараты воздействуют на ее ключевые молекулы. Целенаправленное воздействие лекарственных препаратов на конкретные химические участки, оказывающие влияние на нейротрансмиссию, обсуждается в главах 2 и 3.

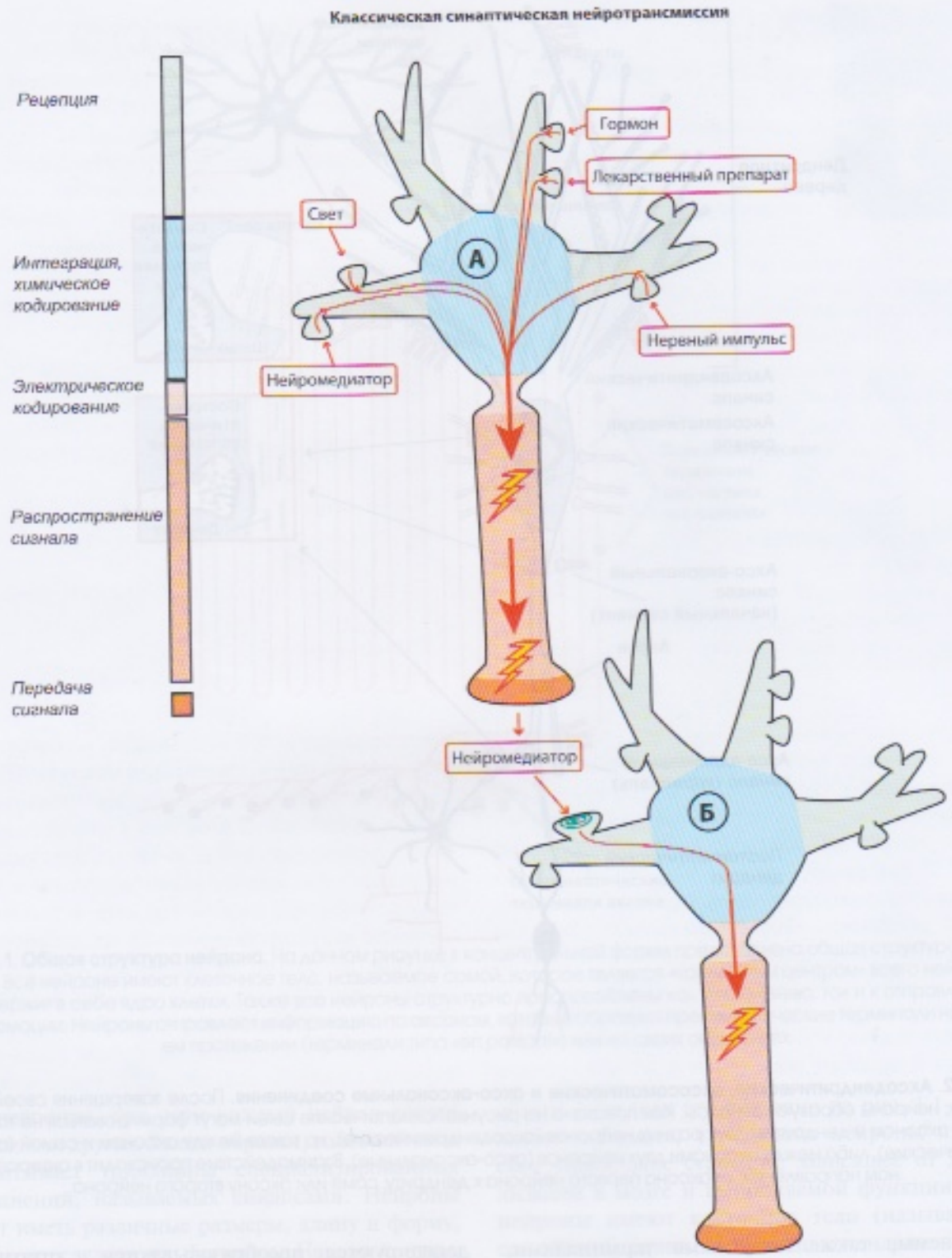


Рис. 1.3. Классическая синаптическая нейротрансмиссия. В случае классической синаптической нейротрансмиссии стимуляция пресинаптического (А) нейрона (нейромедиатором, светом, лекарственными препаратами, гормонами, нервными импульсами) приводит к возникновению электрических импульсов, которые направляются к терминали аксона. Затем эти электрические импульсы приводят к высвобождению химических мессенджеров, которые осуществляют стимуляцию рецепторов постсинаптического (Б) нейрона. Таким образом, передача сигнала внутри нейрона может быть электрической, но взаимодействие между нейронами является химическим

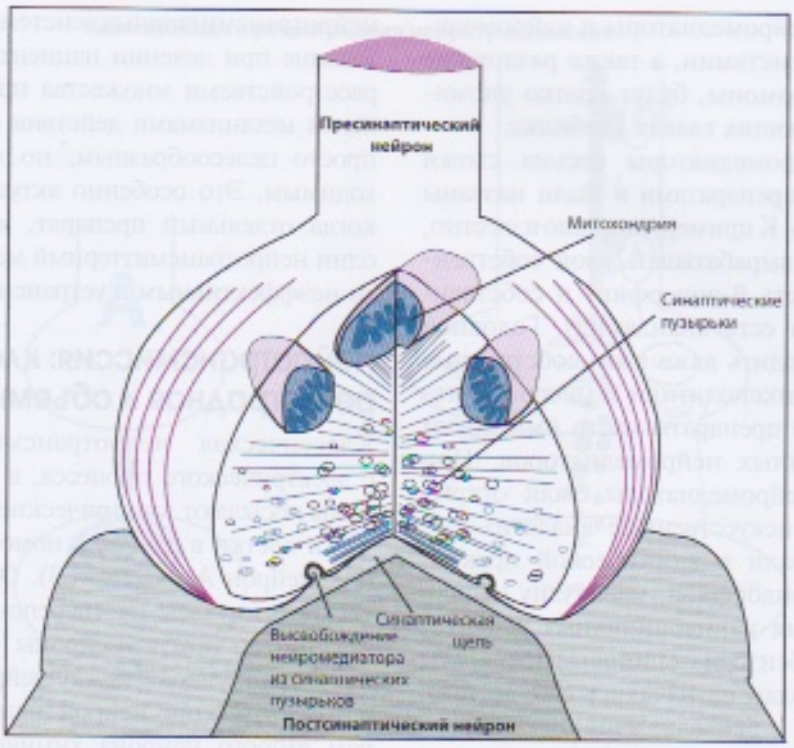


Рис. 1.4. Увеличенный синапс. На данном рисунке представлено увеличенное изображение синапса с целью наглядной демонстрации специализированных структур, которые обеспечивают химическую нейротрансмиссию. Пресинаптический нейрон направляет окончание своего аксона к постсинаптическому нейрону для формирования синапса. Энергия, необходимая для нейротрансмиссии, начинающейся в пресинаптическом нейроне, обеспечивается находящимися здесь митохондриями. Химические нейромедиаторы хранятся в маленьких пузырьках и готовы к высвобождению после прохождения электрического разряда по пресинаптическому нейрону. Синаптическая щель — это пространство между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами; она содержит белки и «строительные леса», а также молекулярные формы «синаптического клея» для укрепления связи между нейронами. Рецепторы располагаются по обе стороны этой щели и являются ключевыми элементами химической нейротрансмиссии

Понимание химической составляющей нервной системы также является необходимым условием для того, чтобы стать нейробиологически грамотным врачом, способным применять в клинической практике знания о новых захватывающих открытиях в области организации нейронных контуров головного мозга, функциональной нейровизуализации и генетики, что в конечном итоге позволяет улучшить качество диагностики и лечения психических расстройств. В данной книге рассматриваются химические особенности нейротрансмиссии в различных областях головного мозга, а также обсуждается связь этих особенностей с отдельными психическими расстройствами и лечением различными психотропными препаратами. В оставшейся части книги обсуждаются химические принципы нейротрансмиссии в отдельных областях головного мозга, а также то, как эти принципы могут быть применимы к различным психическим расстройствам. Кроме того, в книге обсуждается лечение психических расстройств с помощью различных психотропных препаратов.

Принципы химической нейротрансмиссии

Нейромедиаторы

В головном мозге существует более десятка известных или предполагаемых нейромедиаторов. Психофармакологу особенно важно знать о шести ключевых нейротрансмиттерных системах, которые являются мишенями для психотропных препаратов. Это системы следующих нейромедиаторов:

- серотонин;
- норадреналин;
- дофамин;
- ацетилхолин;
- глутамат;
- ГАМК (γ-аминомасляная кислота).

Каждый из этих нейромедиаторов подробно рассматривается в клинических главах, которые посвящены отдельным группам лекарственных препаратов, воздействующих на соответствующие нейротрансмиттерные системы. Другие

столь же важные нейромедиаторы и нейромодуляторы, такие как гистамин, а также различные нейропептиды и гормоны, будут кратко упомянуты в соответствующих главах учебника.

Некоторые нейромедиаторы весьма схожи с лекарственными препаратами и были названы «фармакопеей Бога». К примеру, хорошо известно, что мозг способен вырабатывать свой собственный морфин (то есть β-эндорфин) и собственную марихуану (то есть анандамид). Головной мозг может производить даже свои собственные антидепрессанты, анксиолитики и галлюциногены. Лекарственные препараты часто имитируют действие естественных нейромедиаторов. При этом некоторые нейромедиаторы были открыты позже, чем их искусственные аналоги. Так, морфин использовали в клинической практике до открытия β-эндорфина, марихуану курили задолго до открытия каннабиноидных рецепторов и анандамида; бензодиазепиновые препараты диазепам и алпразолам назначались еще до того, как стало известно о бензодиазепиновых рецепторах; антидепрессанты амитриптилин и флуоксетин вошли в клиническую практику прежде, чем были выяснены молекулярные механизмы транспорта серотонина. Сказанное подчеркивает тот факт, что подавляющее большинство воздействующих на ЦНС препаратов влияет на нейротрансмиссию. Более того, в некоторых случаях такое воздействие может имитировать естественные процессы, при которых головной мозг использует собственные химические соединения.

Получение любым нейроном входящего сигнала может осуществляться с помощью множества различных нейромедиаторов, поступающих из множества различных нейронных контуров [нейронный контур (англ. neural circuit) — это малая группа взаимодействующих в строго определенной последовательности нейронов, обрабатывающая определенный вид информации и отвечающая за обеспечение определенной функции. — *Примеч. ред.*]. Важно понимать, каким образом сигнал поступает в нейроны действующих контуров, поскольку это знание может обеспечить рациональную основу для выбора и комбинирования лекарственных препаратов. Данная тема будет подробно рассматриваться в главах, посвященных различным психическим расстройствам. Такая организация материала обусловлена тем, что современному психофармакологу может быть необходимо воздействие на нейроны конкретных контуров для того, чтобы повлиять на аномальную нейротрансмиссию у пациентов с психическими расстройствами. Сети нейронов отправляют и получают информацию посредством различных нейротрансмиттерных систем, поэтому использование при лечении пациентов с психическими расстройствами множества препаратов с различными механизмами действия может оказаться не просто целесообразным, но и абсолютно необходимым. Это особенно актуально в том случае, когда отдельный препарат, воздействующий на один нейротрансмиттерный механизм, оказывается неэффективным в устранении симптомов.

Нейротрансмиссия: классическая, ретроградная и объемная

Классическая нейротрансмиссия начинается с электрического процесса, в ходе которого нейроны посылают электрические импульсы из одной части клетки в другую с помощью своих аксонов (см. нейрон А на рис. 1.3). Однако эти электрические импульсы не «перепрыгивают» непосредственно на другие нейроны. Суть классической нейротрансмиссии между нейронами заключается в том, что один нейрон направляет к рецепторам второго нейрона химического посланника, называемого нейромедиатором (см. синапс между нейронами А и Б на рис. 1.3). В основном (но не всегда) это происходит в местах синаптических соединений. В головном мозге человека каждый из сотен миллиардов нейронов образует тысячи синапсов с другими нейронами, что в результате дает около триллиона химических синапсов.

Связь *между* всеми этими нейронами в синапсах является химической, а не электрической. То есть электрический импульс из первого нейрона преобразуется в химический сигнал в синапсе между ним и вторым нейроном. Это происходит благодаря процессу, который называется электросекреторным сопряжением и является первым этапом химической нейротрансмиссии. Данный процесс происходит преимущественно в одном направлении: от терминали *пресинаптического* аксона ко второму, *постсинаптическому*, нейрону (см. рис. 1.2 и 1.3). В конечном итоге нейротрансмиссия продолжается во втором нейроне. Происходит это либо путем преобразования химической информации от первого нейрона обратно в электрический импульс, либо более изящно, когда химическая информация от первого нейрона запускает каскад дальнейших реакций во втором нейроне, что приводит к изменению его молекулярного и генетического функционирования (см. рис. 1.3).

Интересным поворотом в изучении нейротрансмиссии оказался тот факт, что постсинаптические нейроны могут также «ответить» их пресинаптическим нейронам. Это происходит

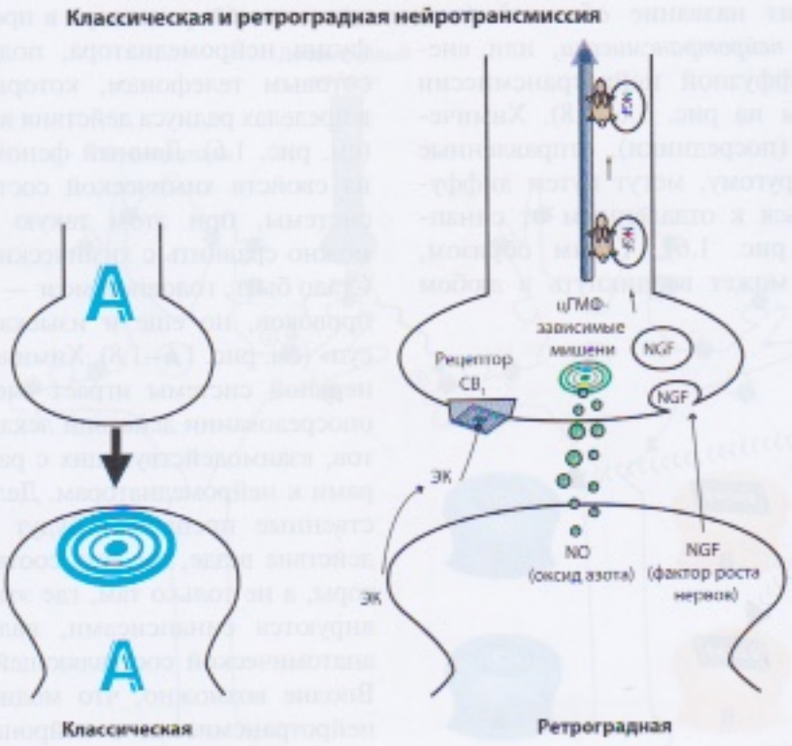


Рис. 1.5. Ретроградная нейротрансмиссия. Не вся нейротрансмиссия осуществляется по классическому антероградному пути, то есть сверху вниз, от пресинаптического нейрона к постсинаптическому (слева). Постсинаптические нейроны могут связываться с пресинаптическими нейронами снизу вверх за счет ретроградной нейротрансмиссии, осуществляемой в направлении от постсинаптического нейрона к пресинаптическому (справа). В некоторых синапсах отдельные нейромедиаторы изначально продуцируются в качестве ретроградных. К ним относятся: эндоканнабиноиды (ЭК, или «эндогенная марихуана»), которые синтезируются в постсинаптическом нейроне, а затем высвобождаются и путем диффузии направляются к пресинаптическим каннабиноидным рецепторам, таким как каннабиноидный рецептор 1-го типа (CB_1, cannabinoid 1 receptor); газообразный нейромедиатор — оксид азота (NO), синтезируемый постсинаптически, а затем диффундирующий от постсинаптической мембраны к пресинаптической, где он взаимодействует с цГМФ-зависимыми мишенями (цГМФ, циклический гуанозинмонофосфат); нейротрофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF, nerve growth factor), который высвобождается из постсинаптических участков и диффундирует к пресинаптическому нейрону, где захватывается в везикулы и за счет систем ретроградного транспорта направляется к ядру клетки, где взаимодействует с геномом

за счет *ретроградной нейротрансмиссии* от второго нейрона к первому по синапсу между ними (рис. 1.5, правая часть). В некоторых синапсах отдельные нейромедиаторы изначально вырабатываются в качестве ретроградных. К ним относятся эндоканнабиноиды (также известные как эндогенная марихуана), которые синтезируются в постсинаптическом нейроне, высвобождаются и путем диффузии направляются к пресинаптическим каннабиноидным рецепторам, таким как каннабиноидный рецептор 1-го типа, или CB_1 (cannabinoid 1 receptor) (см. рис. 1.5, правая часть). Другой ретроградный нейромедиатор — это газообразный NO, или оксид азота, синтезируемый постсинаптически, а затем диффундирующий от постсинаптической мембраны к пресинаптической, где он взаимодействует с цГМФ-зависимыми мишенями (цГМФ, циклический гуанозинмонофосфат) (см. рис. 1.5, правая часть). Третья группа ретроградных нейромедиаторов включает в себя нейротрофические факторы, такие как NGF (nerve growth factor, фактор роста нервов). NGF высвобождается из постсинаптических участков и диффундирует к пресинаптическому нейрону, где захватывается в пузырьки и за счет систем ретроградного транспорта направляется к ядру клетки, где взаимодействует с геномом (см. рис. 1.5, правая часть). Что сообщают эти ретроградные нейромедиаторы пресинаптическому нейрону и как это видоизменяет или регулирует связь между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами? Поиск ответов на эти вопросы лежит в основе активных научных исследований.

Помимо «обратной», или ретроградной, нейротрансмиссии в синапсах известно еще и о такой нейротрансмиссии, которая вообще не нуждается в синапсах! Нейротрансмиссия

без синапсов носит название *объемной (экстрасинаптической) нейротрансмиссии*, или внесинаптической диффузной нейротрансмиссии (примеры показаны на рис. 1.6–1.8). Химические мессенджеры (посредники), отправленные одним нейроном другому, могут путем диффузии распространяться к отдаленным от синапса участкам (см. рис. 1.6). Таким образом, нейротрансмиссия может возникнуть в любом совместимом рецепторе в пределах радиуса диффузии нейромедиатора, подобно современным сотовым телефонам, которые функционируют в пределах радиуса действия вышки сотовой связи (см. рис. 1.6). Данный феномен является одним из свойств химической составляющей нервной системы, при этом такую нейротрансмиссию можно сравнить с химическим «порывом ветра». Стало быть, головной мозг — это не только набор проводов, но еще и изысканный «химический суп» (см. рис. 1.6–1.8). Химическая составляющая нервной системы играет очень важную роль в опосредовании действий лекарственных препаратов, взаимодействующих с различными рецепторами к нейромедиаторам. Дело в том, что лекарственные препараты будут осуществлять свое действие везде, где есть соответствующие рецепторы, а не только там, где эти рецепторы иннервируются синапсисами, являющимися частью анатомической составляющей нервной системы. Вполне возможно, что модификация объемной нейротрансмиссии в нейронах головного мозга является одним из основных механизмов действия некоторых психотропных препаратов.

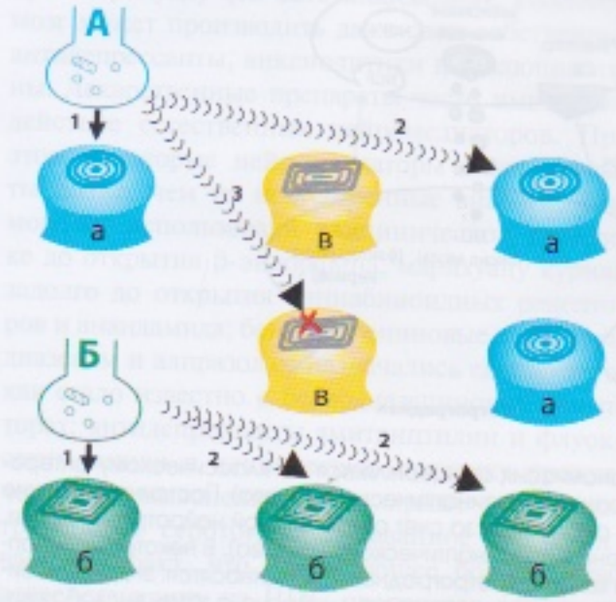


Рис. 1.6. Объемная нейротрансмиссия. Нейротрансмиссия также может осуществляться без участия синапса; такой процесс называется объемной нейротрансмиссией или внесинаптической диффузией. На данном рисунке два синапса (нейроны А и Б), показаны взаимодействующими (стрелки 1) с соответствующими им постсинаптическими рецепторами (*а* и *б*). Тем не менее также существуют рецепторы для нейромедиатора *а*, нейромедиатора *б* и нейромедиатора *в*, которые расположены отдаленно от синаптических соединений. Если нейромедиаторы *а* или *б* смогут диффундировать от своих синапсов до того, как окажутся разрушенными, то они будут способны взаимодействовать с другими соответствующими рецепторными участками, отдаленными от их собственных синапсов (стрелки 2). Если нейромедиаторы *а* или *б* встретятся с другим видом рецептора, который не сможет их распознать (рецептор *в*), то они не станут взаимодействовать с этим рецептором, даже если доберутся до него путем диффузии (стрелка 3). Таким образом, химический мессенджер, отправленный одним нейроном к другому, может путем диффузии распространяться к отдаленным от синапса участкам. Нейротрансмиссия может возникнуть в совместимом рецепторе в пределах радиуса диффузии соответствующего нейромедиатора. Это аналогично современным сотовым телефонам, которые функционируют в пределах радиуса действия вышки сотовой связи. Данный феномен является одним из свойств химической составляющей нервной системы, при этом такую нейротрансмиссию можно сравнить с химическим «порывом ветра». Таким образом, головной мозг — это не только набор проводов, но еще и изысканный «химический суп»

Хорошим примером объемной нейротрансмиссии является действие дофамина в префронтальной коре. В данной области мозга очень мало транспортных насосов обратного захвата дофамина (дофаминовые транспортёры), их недостаточно для прекращения действия дофамина, высвободившегося в префронтальной коре в ходе нейротрансмиссии. В других областях мозга положение дел обстоит совсем иначе: так, например, в полосатом теле насосы обратного захвата допамина присутствуют в избыточном количестве. Таким образом, в ходе дофаминовой нейротрансмиссии в синапсе префронтальной коры дофамин свободно выходит за пределы этого синапса и диффундирует к соседним дофаминовым рецепторам, стимулируя их, даже если в этих местах нет синапсов (см. рис. 1.7).

Чтобы обратиться к другому важному примеру объемной нейротрансмиссии, следует рассмотреть ауторецепторы моноаминовых нейронов (см. рис. 1.8). На соматодендритном конце нейрона (верхушки нейронов на рис. 1.8) располагаются ауторецепторы, которые ингибируют высвобождение нейромедиатора из аксонального конца нейрона (нижняя часть нейронов на рис. 1.8). Хотя некоторые возвратные коллатерали аксонов и другие моноаминовые нейроны могут непосредственно иннервировать соматодендритные рецепторы, эти так называемые соматодендритные ауторецепторы также получают нейромедиатор, высвободившийся из дендрита (см. рис. 1.8, средняя и правая

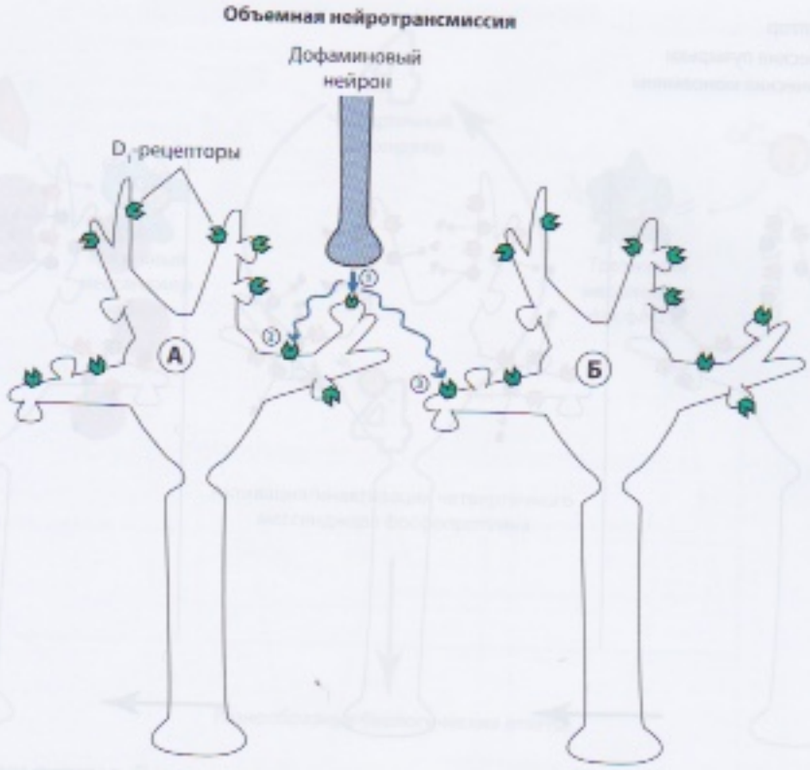


Рис. 1.7. Объемная нейротрансмиссия: дофамин. Примером объемной нейротрансмиссии может быть нейротрансмиссия дофамина в префронтальной коре. Поскольку в префронтальной коре количество насосов обратного захвата дофамина невелико, дофамин способен диффундировать к соседним рецепторным участкам. Таким образом, дофамин, высвобождаемый из синапса (стрелка 1) и направляющийся к постсинаптическому нейрону А, при отсутствии насоса обратного захвата может свободно диффундировать дальше и достигать дофаминовых рецепторов, расположенных на этом же нейроне, но за пределами того синапса, из которого он был высвобожден, например, на соседних дендритах (стрелка 2). Изображенный здесь дофамин также достигает внесинаптических рецепторов, расположенных на соседнем нейроне (стрелка 3)

части). Здесь нет синапсов, просто имеет место утечка нейромедиатора из нейрона к его же собственным рецепторам. Природа регуляции нейронов посредством соматодендритных ауторецепторов является предметом повышенного интереса и теоретически связана с механизмом действия многих антидепрессантов, что будет объяснено в главе 7. Важно запомнить, что не вся химическая нейротрансмиссия происходит в пределах синапсов.

Электросекреторное сопряжение

Электрический импульс в первом — пресинаптическом — нейроне преобразуется в химический сигнал в синапсе с помощью процесса, известного как *электросекреторное сопряжение*. После того как электрический импульс охватывает пресинаптическую терминаль аксона, он вызывает высвобождение хранящегося там медиатора (см. рис. 1.3 и 1.4). Электрические импульсы открывают ионные каналы — *потенциал-зависимые натриевые каналы* (ПЗНК) (voltage-sensitive sodium channels, VSSCs) и *потенциал-зависимые кальциевые каналы* (ПЗКК) (voltage-sensitive calcium channels, VSCCs) — за счет изменения ионного заряда на мембранах нейронов. Одновременно с проникновением натрия в пресинаптический нейрон через натриевые каналы мембраны аксона электрический заряд потенциала действия перемещается вдоль аксона, пока не достигнет терминалей пресинаптического нейрона, где он открывает кальциевые каналы. Проникновение ионов кальция в пресинаптическое нервное окончание приводит к тому, что плотно прикрепленные к внутренней мембране пузырьки высвобождают свое химическое содержимое в синаптическую щель. При этом путь для химической связи уже проложен за счет предварительного синтеза нейромедиатора и его хранения в пресинаптическом окончании аксона первого нейрона.

Таким образом, электросекреторное сопряжение — это путь, по которому нейрон преобразует

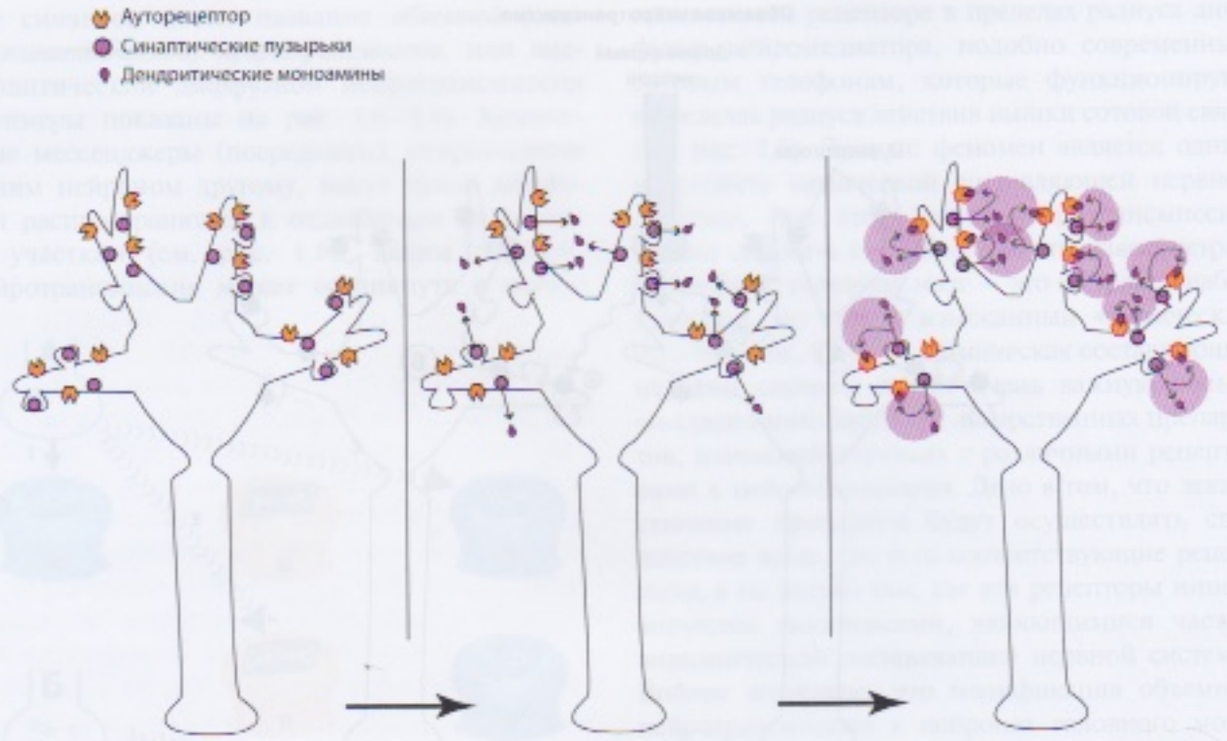


Рис. 1.8. Объемная нейротрансмиссия: моноаминовые ауторецепторы. Другим примером объемной нейротрансмиссии является нейротрансмиссия, задействующая ауторецепторы, расположенные на моноаминовых нейронах. Ауторецепторы, расположенные на дендритах и теле нейрона (верхняя часть нейрона, изображенного слева), в норме ингибируют высвобождение нейромедиатора из аксона данного нейрона (нижняя часть нейрона, изображенного слева). Таким образом, эти ауторецепторы ингибируют поток импульсов через данный нейрон сверху вниз. Моноамины, высвобождаемые из дендритов данного нейрона (верхняя часть нейрона, изображенного в центре), связываются с этими ауторецепторами (верхняя часть нейрона, изображенного справа) и ингибируют поток нервных импульсов в данном нейроне (нижняя часть нейрона, изображенного справа). Данное явление происходит благодаря объемной нейротрансмиссии и вопреки отсутствию синаптической нейротрансмиссии в соматодендритных областях этих нейронов

электрический импульс в химическое явление. Это происходит очень быстро, как только электрический импульс достигает пресинаптического нейрона. Также возможно и обратное преобразование химического сигнала от пресинаптического нейрона в электрохимический сигнал в постсинаптическом нейроне за счет открытия ионных каналов, работа которых опосредована нейромедиаторами. Это тоже происходит очень быстро: химические нейромедиаторы открывают ионные каналы, что изменяет поток заряженных ионов в нейроне, в результате чего в постсинаптическом нейроне возникают потенциалы действия. Таким образом, процесс нейротрансмиссии — это постоянное преобразование химических сигналов в электрические, и наоборот.

Каскады передачи сигнала

Обзор

Нейротрансмиссию можно рассматривать как часть значительно более масштабного процесса, нежели просто связь пресинаптического аксона с постсинаптическим нейроном в синапсе между ними. Нейротрансмиссию можно рассматривать как связь генома пресинаптического нейрона (нейрон А на рис. 1.3) с геномом постсинаптического нейрона (нейрон Б на рис. 1.3), а в последующем и наоборот за счет ретроградной нейротрансмиссии (правая часть на рис. 1.5). Такой процесс включает длинные цепочки химических сообщений в пресинаптическом и постсинаптическом нейронах, называемых каскадами передачи сигнала.

Таким образом, в каскадах передачи сигнала, запускаемых химической трансмиссией, задействованы многочисленные молекулы, начиная с нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером, и заканчивая вторичным, третичным, четвертичным и последующими мессенджерами (рис. 1.9–1.30). Начальные события данного процесса происходят быстрее, чем за секунду, однако последующими мессенджерами обеспечиваются долгосрочные последствия, активация которых требует от нескольких часов

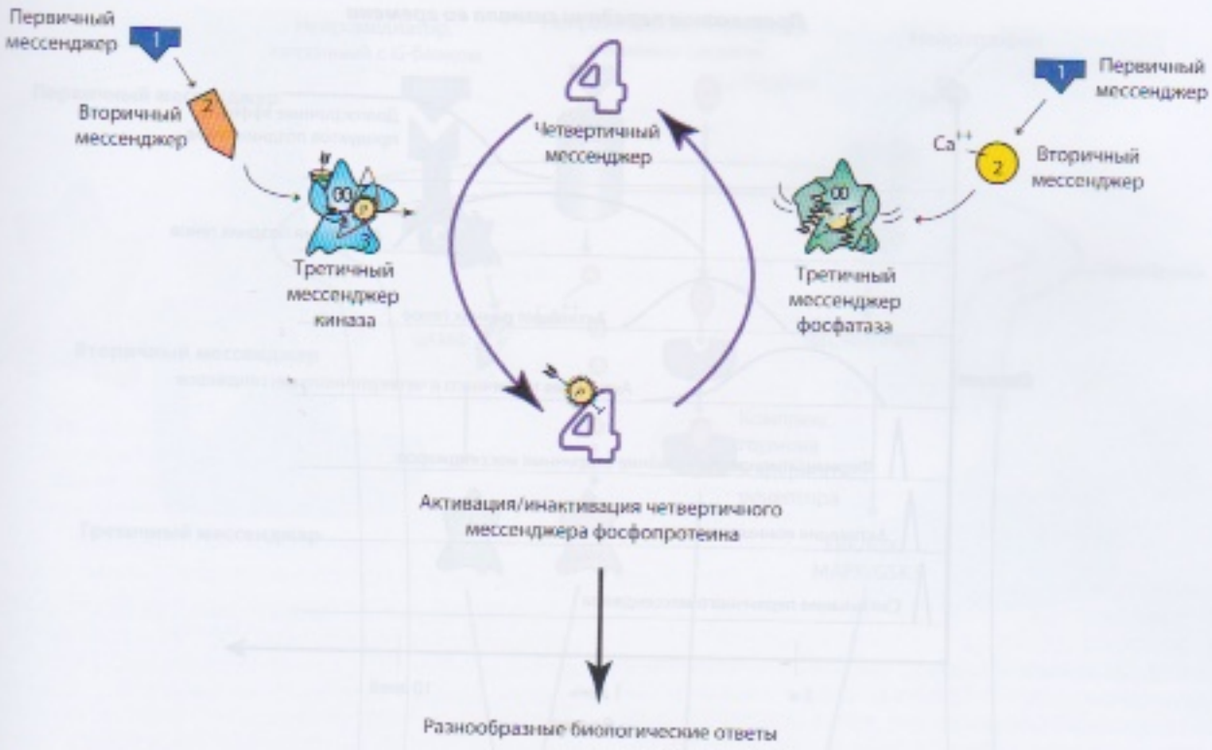


Рис. 1.9. Каскад передачи сигнала. Передача сигнала — это каскад событий, происходящих после стимуляции постсинаптического рецептора. Каскады передачи сигнала могут активировать киназы — ферменты, являющиеся третичными мессенджерами, которые присоединяют фосфатные группы к белкам, образуя фосфопротеины (слева). Другие каскады передачи сигнала могут активировать фосфатазы — ферменты, являющиеся третичными мессенджерами, которые отсоединяют фосфатные группы от фосфопротеинов (справа). Баланс между активностью киназы и фосфатазы свидетельствует о балансе между двумя нейромедиаторами, которые активируют каждый из этих ферментов. Этот баланс определяет степень последующей химической активности, которая проявляется в различных биологических ответах, таких как экспрессия генов и синаптогенез

до нескольких дней, а действие их может продолжаться в течение множества дней и даже всей жизни синапса или нейрона (см. рис. 1.10). Каскады передачи сигнала в некоторой степени похожи на молекулярную «курьерскую почту» со специализированными молекулами, которые, подобно череде курьеров, передают сообщение следующей специализированной молекуле до тех пор, пока оно не достигнет точки своего функционального назначения, такой как экспрессия гена или активация «спящих» и инактивированных молекул (см. примеры на рис. 1.9–1.19).

На рис. 1.9 представлен общий вид такой молекулярной «курьерской почты», начиная с нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером, и проходя затем через нескольких «молекулярных курьеров» к выработке разнообразных биологических ответов. В частности, представленный слева нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером, активирует выработку вторичного химического мессенджера, что, в свою очередь, активирует третичный мессенджер — фермент, известный как киназа, который присоединяет фосфатные группы к белкам четвертичного мессенджера, приводя к образованию фосфопротеинов (см. рис. 1.9, слева). Другой каскад передачи сигнала показан справа: нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером, открывает ионный канал, позволяющий кальцию проникнуть в нейрон и стать вторичным мессенджером этой каскадной системы (см. рис. 1.9, справа). Затем кальций активирует третичный мессенджер — фермент фосфатазу, который отсоединяет фосфатные группы от фосфопротеинов четвертичного мессенджера и, таким образом, действует противоположно третичному мессенджеру, показанному слева. Баланс между активностями киназы и фосфатазы обеспечивается за счет баланса между двумя нейромедиаторами, активирующими каждый из этих ферментов, и определяет степень последующей химической активности, которая передается активному четвертичному мессенджеру, способному инициировать различные биологиче-

Рис. 1.10. Протекание процесса передачи сигнала во времени. На данном рисунке изображено протекание процесса передачи сигнала во времени. Данный процесс начинается со связывания первичного мессенджера (внизу), что приводит к активации ионных каналов или ферментативному образованию вторичных мессенджеров. Это, в свою очередь, может привести к активации третичного и четвертичного мессенджеров, которые зачастую являются фосфопротеинами. Если впоследствии активируются гены, это приводит к синтезу новых белков, способных изменять функции нейрона. Инициированные функциональные изменения, связанные с активацией или синтезом новых белков, могут длиться на протяжении, по меньшей мере, многих дней, а возможно, и гораздо дольше. Таким образом, конечные эффекты каскадов передачи сигнала, которые запускаются химической нейротрансмиссией, являются не только отсроченными, но и довольно продолжительными

ские ответы, такие как экспрессия генов или синаптогенез (см. рис. 1.9). Каждый молекулярный участок этого каскада передачи химического или электрического сигнала является потенциальным местом поломки, связанной с психическими расстройствами и потенциальной мишенью для психотропных препаратов. Таким образом, различные элементы многих каскадов передачи сигнала играют очень важную роль в психофармакологии.

Четыре наиболее важных каскада передачи сигнала в головном мозге показаны на рис. 1.11. Они включают в себя системы, связанные с G-белком, ионными каналами, гормонами и нейротрофинами. Существует множество химических мессенджеров для каждого из этих четырех важнейших каскадов передачи сигнала. Каскады, связанные с G-белком и ионными каналами, запускаются нейромедиаторами (рис. 1.11). Многие из психотропных препаратов, использующихся в настоящее время в клинической практике, воздействуют на один из этих двух типов каскадов передачи сигнала. Препараты, воздействующие на систему, связанную с G-белком, рассматриваются в главе 2. В свою очередь, препараты, воздействующие на систему, связанную с ионными каналами, рассматриваются в главе 3.

Формирование вторичного мессенджера

Каждый из четырех каскадов передачи сигнала (см. рис. 1.11) передает информацию от внеклеточного первичного мессенджера к внутриклеточному вторичному мессенджеру. В случае систем, связанных с G-белком, вторичный мессенджер является химическим соединением, тогда как для системы, связанной с ионными каналами, вторичным мессенджером может быть ион, к примеру, кальций (см. рис. 1.11). В некоторых системах, связанных с гормонами, вторичный мессенджер образуется, когда гормон находит свой рецептор в цитоплазме и связывается с ним, формируя комплекс гормона и ядерного рецептора (см. рис. 1.11). Для

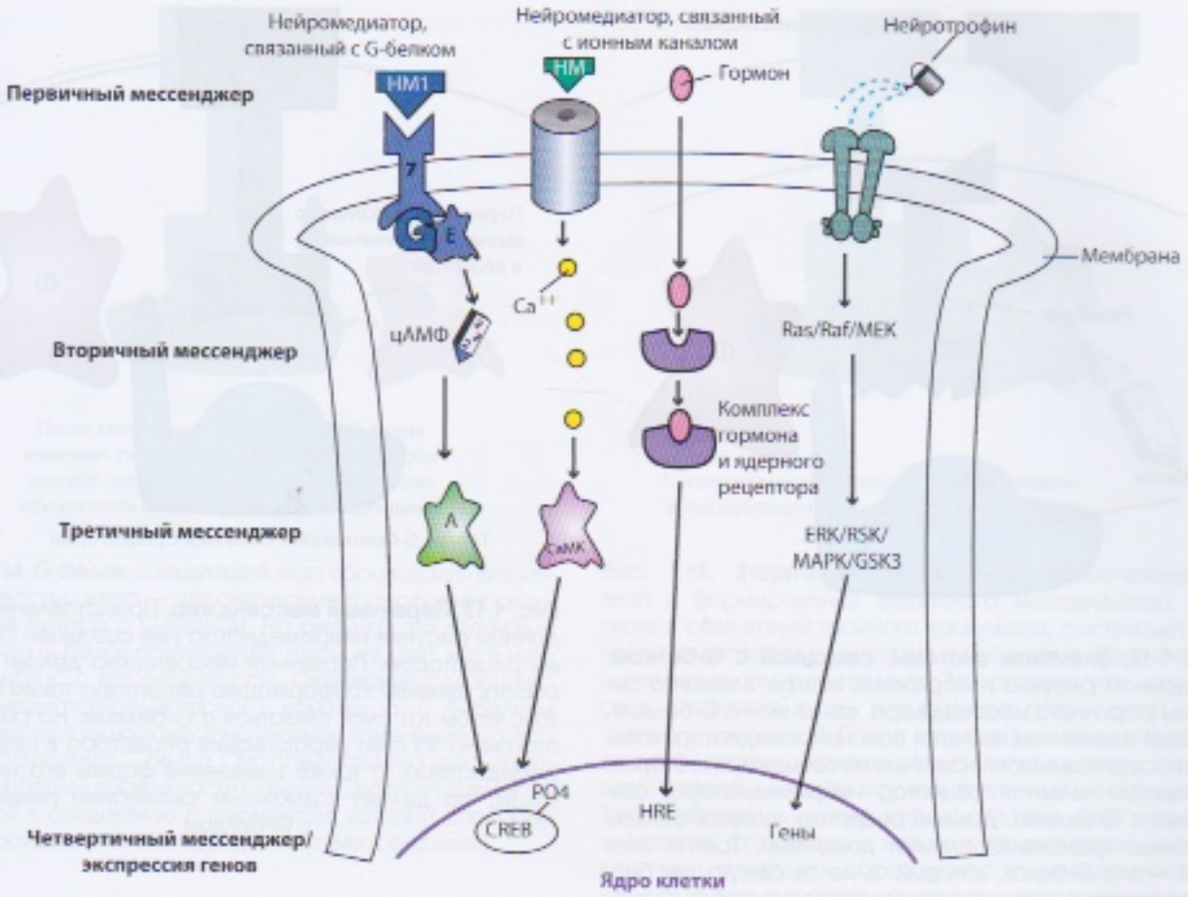


Рис. 1.11. Различные каскады передачи сигнала. На данном рисунке представлены четыре наиболее важные группы каскадов передачи сигнала в головном мозге. Речь идет о каскадах передачи сигнала, связанных с системами G-белков, ионных каналов, гормонов и нейротрофинов. Каждый каскад начинается с первичного мессенджера (различного для каждой из систем), связывающегося со своим специфическим рецептором, что приводит к активации различных вторичных, третичных и последующих химических мессенджеров. Наличие множества различных каскадов передачи сигнала позволяет нейронам давать поразительно разнообразные биологические ответы на целый ряд различных химических сообщений, передаваемых разными системами. Нейромедиаторы (НМ) активируют как систему, связанную с G-белком, так и систему, связанную с ионными каналами, и обе эти системы (расположены слева) активируют гены в ядре клетки путем фосфорилирования белка, связывающего цАМФ-чувствительный элемент (CREB, cAMP response element-binding protein). Система, связанная с G-белком, действует через каскад с участием цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) и протеинкиназы А, тогда как система, связанная с ионными каналами, осуществляет свое действие посредством кальция благодаря его способности активировать другую киназу, которая называется кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназой (CaMK, calcium/calmodulin-dependent protein kinase). Некоторые гормоны, такие как эстроген и другие стероиды, могут проникать в нейрон, находить свои рецепторы в цитоплазме и связываться с ними, образуя комплекс гормона и ядерного рецептора. Данный комплекс может в дальнейшем проникать в ядро клетки и взаимодействовать там с элементами отклика гормонов (HRE, hormone response elements), вызывая активацию определенных генов. Наконец, система, связанная с нейротрофинами, изображенная крайней справа, активирует ряд киназных ферментов с запутанными аббревиатурными названиями с целью запуска экспрессии генов, которые могут контролировать такие функции, как синаптогенез и выживание нейрона. Ras — это G-белок, Raf — это киназа. Другие элементы данного каскада также являются белками: MEK — это митоген-активируемая протеинкиназа/киназа внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (MAPK/ERK kinase, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase), ERK — это сама внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (extracellular signal-regulated kinase), RSK — это рибосомальная S6-киназа (ribosomal S6 kinase), MAPK — это сама митоген-активируемая протеинкиназа, или MAP-киназа (mitogen-activated protein kinase, MAP kinase), а GSK-3 — это киназа 3-гликогенсинтазы (glycogen synthase kinase 3)

нейротрофинов существует сложный набор различных вторичных мессенджеров (см. рис. 1.11), который включает в себя ферменты-киназы со сложными аббревиатурными названиями.

Процесс передачи информации от внеклеточного нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером, из пресинаптического нейрона к внутриклеточному вторичному мессенджеру в постсинаптическом нейроне детально изучен в случае некоторых систем вторичного мессенджера, например, в системах, связанных с G-белками (см. рис. 1.12–1.15). Существует

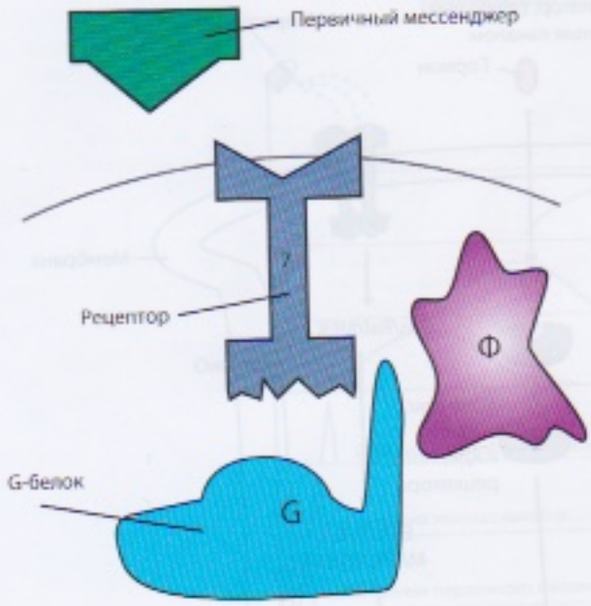


Рис. 1.12. Элементы системы, связанной с G-белком. На данном рисунке изображены четыре элемента системы вторичного мессенджера, связанной с G-белком. Первым элементом является сам нейромедиатор, который иногда называют первичным мессенджером. Вторым элементом является рецептор нейромедиатора, связанный с G-белком. Данный рецептор является белком с семью трансмембранными доменами. Третий элемент — это G-белок, который является связующим белком. Четвертый элемент системы вторичного мессенджера — это фермент (Ф), который, будучи активированным, может осуществлять синтез вторичного мессенджера

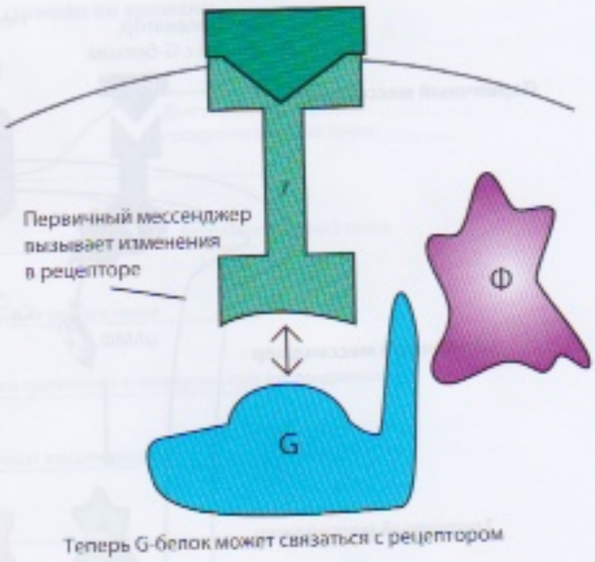


Рис. 1.13. Первичный мессенджер. Представленный на данном рисунке нейромедиатор уже соединен со своим рецептором. Первичный мессенджер делает свою работу, изменяя конформацию рецептора таким образом, чтобы тот смог связаться с G-белком. На рис. это отражено за счет окрашивания рецептора в цвет нейромедиатора, а также изменения формы его нижней части, что делает возможным связывание рецептора с G-белком

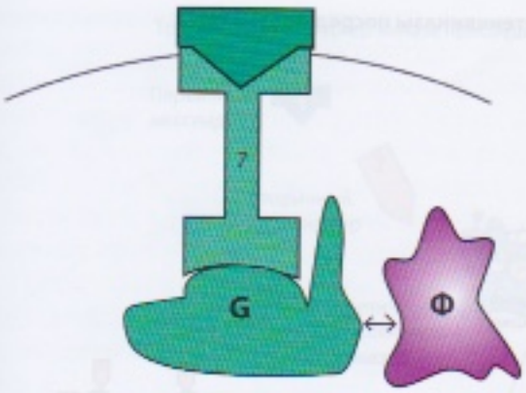
четыре ключевых элемента в системе вторичного мессенджера:

- нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером;
- рецептор нейромедиатора, принадлежащий к суперсемейству рецепторов, в котором все рецепторы имеют в своей структуре по семь трансмембранных доменов (обозначено цифрой 7 на рецепторе на рис. 1.12–1.15);
- G-белок, способный связываться как с определенными конформациями рецептора нейромедиатора (7), так и с ферментной системой (Ф), которая может синтезировать вторичный мессенджер;
- и, наконец, сама ферментная система вторичного мессенджера.

Первым шагом является связывание нейромедиатора с его рецептором (см. рис. 1.13). Это изменяет конформацию рецептора, в результате чего становится возможным его связывание с G-белком, что отражено на рис. 1.13 за счет окрашивания рецептора (7) в зеленый цвет и изменения формы его нижней части. Далее происходит связывание G-белка с этой новой конформацией комплекса рецептора и нейромедиатора (см. рис. 1.14). Два рецептора сотрудничают друг с другом: рецептор нейромедиатора и G-белок, который можно рассматривать как другой тип рецептора, связанного с внутренней мембраной клетки. Это взаимодействие показано на рис. 1.14, где G-белок приобретает зеленый цвет и его конформация с правой стороны изменяется таким образом, что становится возможным связывание с ферментом (Ф), с помощью которого осуществляется синтез вторичного мессенджера. В заключение фермент, в данном случае это аденилатциклаза, связывается с G-белком и синтезирует цАМФ, который служит вторичным мессенджером (см. рис. 1.15). Этот процесс представлен на рис. 1.15 изменением цвета фермента на зеленый и выработкой цАМФ (значок с номером 2 на нем).

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновым мессенджерам

Недавние исследования начали прояснять сложные молекулярные связи между вторичным мессенджером и его конечным влиянием на клеточные функции. Говоря более конкретно, этими связями являются третичный, четвертич-



После связывания с рецептором, G-белок изменяет свою форму таким образом, чтобы он смог связаться с ферментом, способным осуществить синтез вторичного мессенджера

Рис. 1.14. G-белок. Следующий этап образования вторичного мессенджера — это связывание трансформированного рецептора с G-белком. На рисунке это отражено в том, что G-белок приобретает такой же цвет, что и нейромедиатор с его рецептором. Связывание сдвоенного нейромедиатор-рецепторного комплекса с G-белком вызывает еще одно конформационное изменение, на этот раз касающееся G-белка. Оно представлено здесь изменением формы правой части G-белка. Это подготавливает G-белок к связыванию с ферментом, который способен осуществить синтез вторичного мессенджера

После связывания произойдет образование и высвобождение вторичного мессенджера

Рис. 1.15. Вторичный мессенджер. Заключительный этап в формировании вторичного мессенджера состоит в связывании тройного комплекса, состоящего из нейромедиатора, рецептора и G-белка с ферментом, синтезирующим мессенджер. На рисунке это находит свое отражение в том, что фермент приобретает цвет тройного комплекса. После того как фермент связывается с этим тройным комплексом, он активируется и становится способным синтезировать вторичный мессенджер. Таким образом, именно взаимодействие всех четырех элементов, соединенных вместе в четырехкомпонентный комплекс, приводит к образованию вторичного мессенджера. То есть информация от первичного мессенджера переходит ко вторичному мессенджеру при помощи посредников — рецептора, G-белка и фермента

ный и последующие химические мессенджеры (посредники) в каскадах передачи сигнала, показанные на рис. 1.9, 1.11 и 1.16–1.30. Каждый из четырех классов каскадов передачи сигнала, показанных на рис. 1.11, не только начинается с разных первичных мессенджеров, связывающихся с уникальными рецепторами, но также приводит в дальнейшем к активации совершенно разных исходящих вторичных, третичных и последующих химических мессенджеров. Наличие множества различных каскадов передачи сигнала позволяет нейронам отвечать удивительно разнообразными биологическими способами на целый ряд систем химических сообщений.

Какова конечная цель передачи сигнала? Существуют две основные мишени передачи сигнала: фосфопротеины и гены. Многие из промежуточных целей на пути к генам являются фосфопротеинами. Например, четвертичные мессенджеры, которые являются фосфопротеинами и представлены на рис. 1.18 и 1.19. Они находятся в нейроне в состоянии покоя до тех пор, пока передача сигнала не разбудит их, после чего они могут «взяться за дело».

События, показанные на рис. 1.9, происходят с фосфопротеинами четвертичного мессенджера, которые являются мишенями передачи сигнала. Эти события можно рассмотреть более подробно на рис. 1.16–1.19. Так, один путь передачи сигнала может активировать являющуюся третичным мессенджером киназу с помощью вторичного мессенджера — цАМФ (см. рис. 1.16), в то время как другой путь передачи сигнала может активировать являющуюся третичным мессенджером фосфатазу посредством кальция, который является вторичным мессенджером (см. рис. 1.17). В случае активации киназы две копии вторичного мессенджера поражают каждую регуляторную субъединицу находящейся в состоянии покоя («спящей») протеинкиназы (см. рис. 1.16). Некоторые протеинкиназы в неактивном состоянии существуют в форме димеров (две каталитические субъединицы фермента), связанных с регуляторными субъединицами, что, собственно, и делает их в такой конформации неактивными. В данном случае, когда две молекулы цАМФ связываются с каждой из регуляторных субъединиц, последние отделяются от фермента, димер диссоциирует на две отдельные каталитические субъединицы фермента и протеинкиназа становится активной. На рис. 1.16 активированная протеинки-

Рис. 1.16. Третичный мессенджер протеинкиназа. Данный рисунок иллюстрирует активацию третичного мессенджера протеинкиназы посредством вторичного мессенджера цАМФ (циклический аденозинмонофосфат). Нейромедиаторы начинают процесс активации генов с образования вторичного мессенджера (цАМФ), как это показано на рис. 1.12–1.15. Некоторые вторичные мессенджеры активируют внутриклеточные ферменты, известные как протеинкиназы. Этот фермент изображен здесь в неактивной форме: две каталитические субъединицы спарены друг с другом и связаны с двумя регуляторными субъединицами (R, regulatory units). При этом две молекулы вторичного мессенджера взаимодействуют с каждой из регуляторных субъединиц, что приводит к их отделению от димера протеинкиназы. Благодаря этому отделению происходит активация каждой каталитической субъединицы протеинкиназы, что подготавливает данный фермент к фосфорилированию других белков

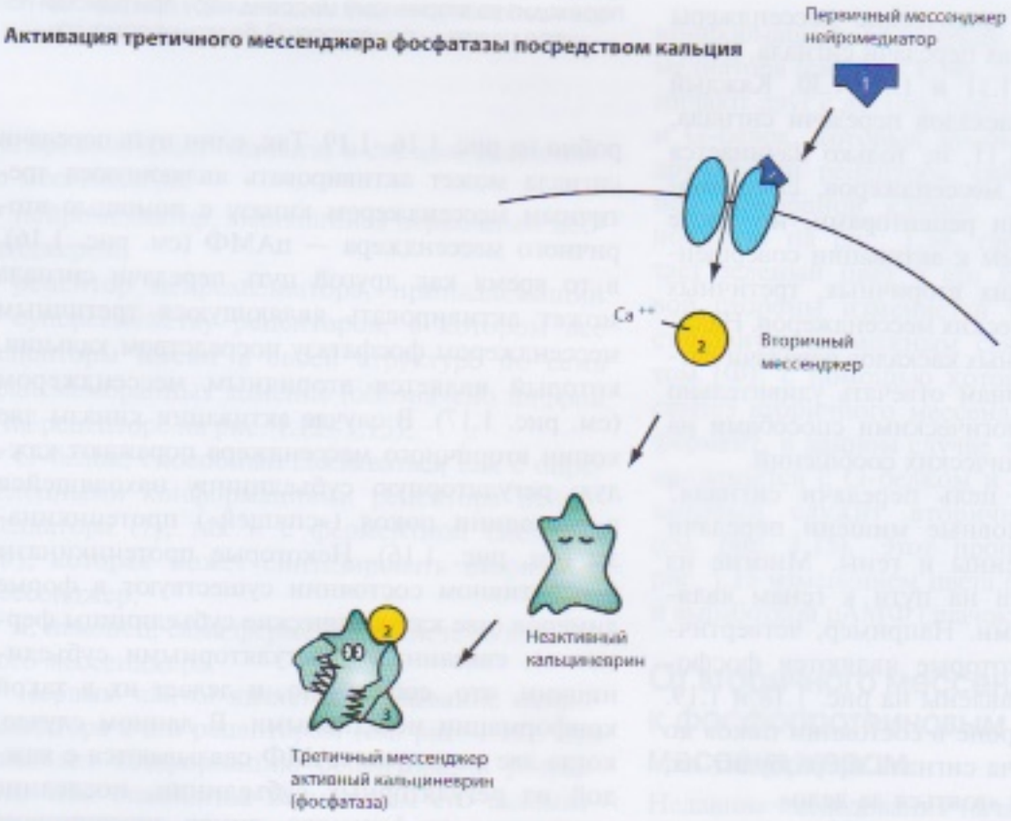


Рис. 1.17. Третичный мессенджер фосфатаза. Данный рисунок иллюстрирует активацию третичного мессенджера фосфатазы посредством вторичного мессенджера кальция. Изображенный здесь кальций связывается с неактивной фосфатазой (кальциневрин), тем самым активируя ее и подготавливая к удалению фосфатов с фосфопротеинов, являющихся четвертичными мессенджерами

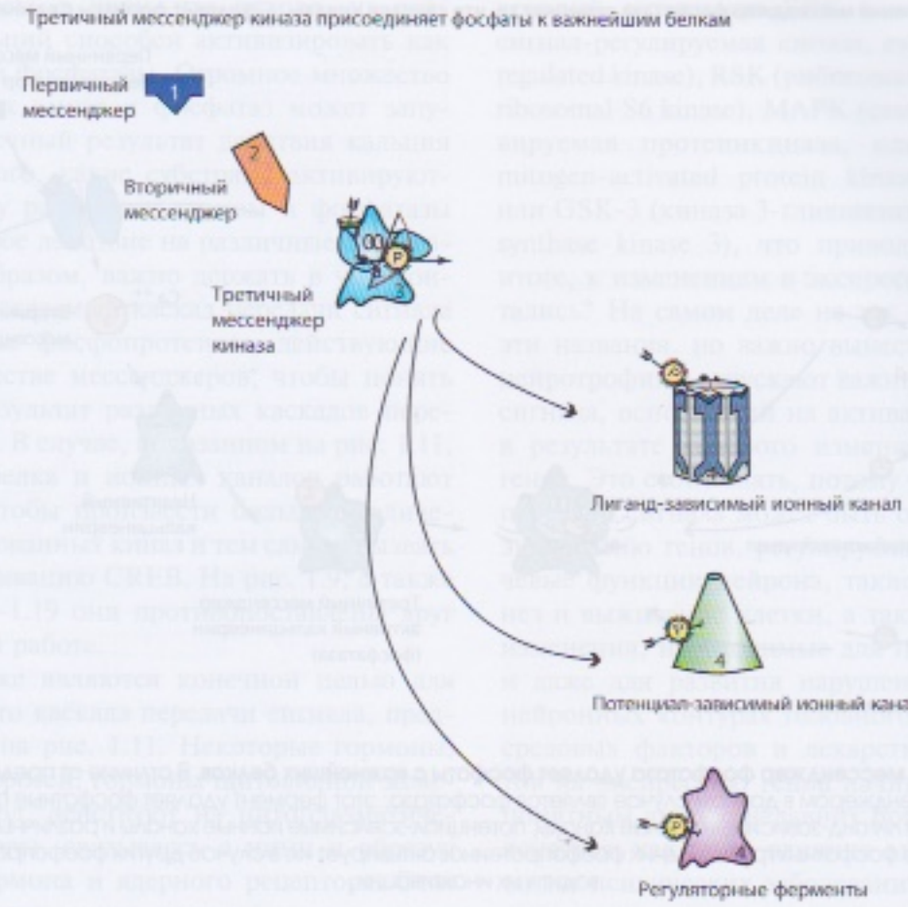


Рис. 1.18. Третичный мессенджер киназа присоединяет фосфаты к важнейшим белкам. На рисунке представлена активация третичного мессенджера киназы, присоединяющей фосфаты к различным фосфопротеинам, таким как лиганд-зависимые ионные каналы, потенциал-зависимые ионные каналы и различные регуляторные ферменты. Присоединение фосфатных групп к некоторым фосфопротеинам активирует их, в то время как в случае других белков это приводит к их инактивации

наза изображена с луком и стрелами, готовая стрелять фосфатными группами в ничего не подозревающие фосфопротеины, являющиеся четвертичными мессенджерами.

В то же самое время у протеинкиназы появляется главный соперник в лице белка фосфатазы (см. рис. 1.17). Другой первичный мессенджер открывает здесь ионные каналы, позволяя вторичному мессенджеру кальцию проникнуть внутрь клетки и активировать фермент фосфатазу под названием кальциневрин. В присутствии кальция кальциневрин становится активированным. На рис. 1.17 активированный кальциневрин изображен с пальцами-ножницами, готовый отрезать фосфатные группы от фосфопротеинов, являющихся четвертичными мессенджерами.

Столкновение между киназой и фосфатазой можно увидеть, сравнивая то, что происходит на рис. 1.18 и 1.19. На рис. 1.18 третичный мессенджер киназа присоединяет фосфаты к различным фосфопротеинам, являющимся четвертичными мессенджерами, таким как лиганд-зависимые ионные каналы, потенциал-зависимые ионные каналы и ферменты. На рис. 1.19 третичный мессенджер фосфатаза отсоединяет эти фосфаты. Иногда фосфорилирование активирует находящиеся в состоянии покоя фосфопротеины; в свою очередь для других фосфопротеинов активирующим может быть дефосфорилирование. Активация фосфопротеинов, являющихся четвертичными мессенджерами, может изменить синтез и высвобождение нейромедиаторов, а также проведение ионов, и в целом поддерживает аппарат химической нейротрансмиссии в состоянии готовности или покоя. Баланс между фосфорилированием и дефосфорилированием четвертичных мессенджеров киназы и фосфатазы играет жизненно важную роль в регуляции многих молекул, критически важных для процесса химической нейротрансмиссии.

Третичный мессенджер фосфатаза отменяет то, что сделали киназы, — удаляет фосфаты с важнейших белков

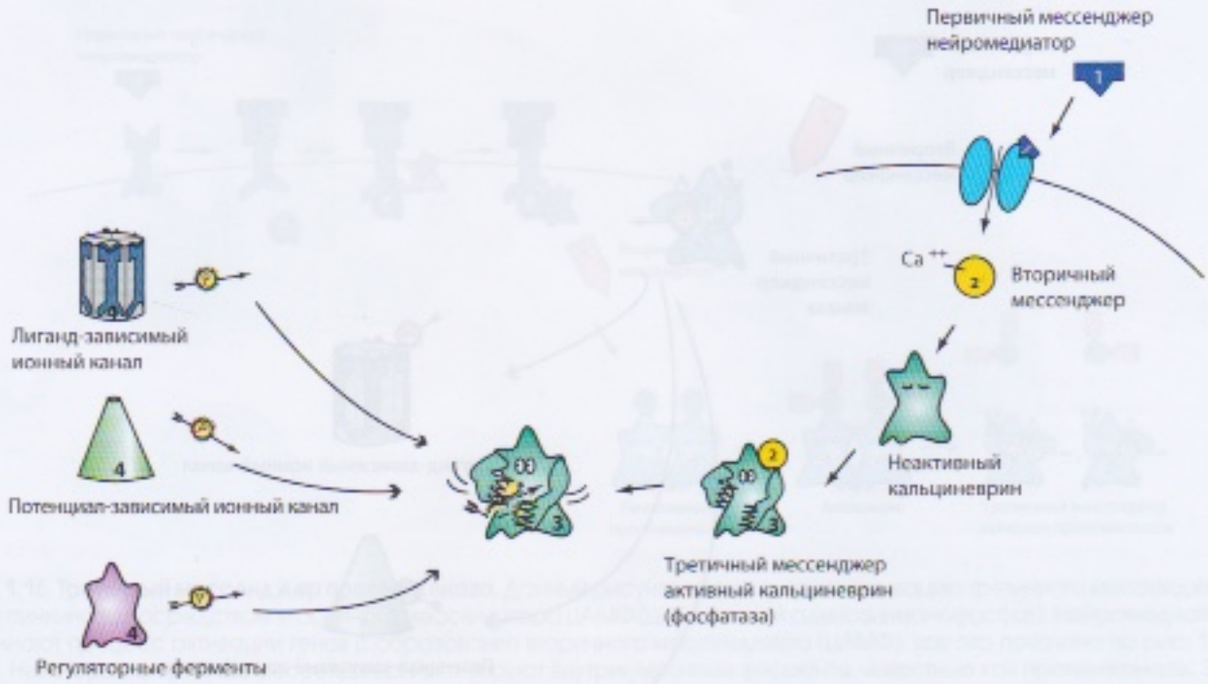


Рис. 1.19. Третичный мессенджер фосфатаза удаляет фосфаты с важнейших белков. В отличие от предыдущего рисунка, третичным мессенджером в данном случае является фосфатаза; этот фермент удаляет фосфатные группы с фосфопротеинов, таких как лиганд-зависимые ионные каналы, потенциал-зависимые ионные каналы и различные регуляторные ферменты. Удаление фосфатных групп с одних фосфопротеинов активирует их, в случае других фосфопротеинов это приводит к их инактивации

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновому каскаду, запускающему экспрессию генов

Конечной клеточной функцией, которую нейротрансмиссия часто стремится изменить, является экспрессия генов, при которой гены включаются или выключаются. Все четыре каскада передачи сигнала, показанные на рис. 1.11, заканчиваются на молекуле, влияющей на транскрипцию генов. Показаны оба каскада, запускаемые нейромедиаторами и действующие на CREB-систему, которая реагирует на фосфорилирование своих регуляторных субъединиц (см. рис. 1.11, слева). CREB (cAMP response element-binding protein; белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент) — это транскрипционный фактор в ядре клетки, способный активировать экспрессию генов, в частности таких, как гены немедленного или раннего ответа. Когда рецепторы, сопряженные с G-белком, активируют протеинкиназу А, этот активированный фермент может транслоцироваться (переместиться) в ядро клетки и прикрепить фосфатную группу к CREB, тем самым активировав данный транскрипционный фактор, что, в свою очередь, вызывает активацию близлежащего гена. Это приводит к экспрессии гена, сначала в форме РНК (рибонуклеиновая кислота), а затем в форме кодируемого геном белка.

Интересно, что рецепторы, связанные с ионными каналами, которые повышают внутриклеточную концентрацию ионов кальция (являющегося вторичным мессенджером), тоже могут активировать CREB путем его фосфорилирования. Белок, известный как кальмодулин, который взаимодействует с кальцием, может привести к активации определенных киназ, называемых кальций/кальмодулин-зависимыми протеинкиназами (см. рис. 1.11). Это совершенно другой фермент, который отличается от фосфатазы, представленной на рис. 1.9, 1.17 и 1.19. Здесь активирована киназа, а не фосфатаза. При активации данная киназа может транслоцироваться внутрь ядра клетки и, подобно киназе, активируемой системой G-белка, присоединить фосфатную группу к CREB, активируя этот транскрипционный фактор и вызывая тем самым экспрессию гена.

Важно иметь в виду, что исходя, из сказанного, кальций способен активизировать как киназы, так и фосфатазы. Огромное множество существующих киназ и фосфатаз может запутать, но конечный результат действия кальция зависит от того, какие субстраты активируются, поскольку различные киназы и фосфатазы оказывают свое действие на различные субстраты. Таким образом, важно держать в уме конкретный обсуждаемый каскад передачи сигнала и конкретные фосфопротеины, действующие в нем в качестве мессенджеров, чтобы понять конечный результат различных каскадов передачи сигнала. В случае, показанном на рис. 1.11, системы G-белка и ионных каналов работают совместно, чтобы произвести большее количество активированных киназ и тем самым вызвать бóльшую активацию CREB. На рис. 1.9, а также на рис. 1.16–1.19 они противопоставлены друг другу в своей работе.

Гены также являются конечной целью для гормонального каскада передачи сигнала, представленного на рис. 1.11. Некоторые гормоны, такие как эстроген, гормоны щитовидной железы и кортизол, действуют на цитоплазматические рецепторы, связываясь с ними и образуя комплекс гормона и ядерного рецептора. Этот комплекс переносится в ядро клетки, находит в гене те элементы, на которые он может повлиять (так называемые элементы отклика гормона, или HREs, hormone response elements), после чего выступает в качестве фактора транскрипции, вызывая активацию соседних генов (см. рис. 1.11).

Наконец, нейротрофинами и связанными с ними молекулами активируется очень сложная система передачи сигнала с ужасно звучащими названиями мессенджеров. Активация этой системы первичными мессенджерами нейротрофинами приводит к активации ферментов, являющихся в большинстве своем киназами. Одна киназа активирует другую, и так до тех пор, пока одна из них не фосфорилирует фактор транскрипции в ядре клетки и не запустит транскрипцию генов (см. рис. 1.11). Ras является G-белком, активирующим каскад киназ с запутанными названиями. Для тех выносливых читателей, которых интересуют подробности этого процесса, рассмотрим его: каскад начинается с Ras, который активирует Raf, который в свою очередь фосфорилирует и активирует MEK (митоген-активируемая протеинкиназа/киназа внеклеточной сигнал-регулируемой киназы — MAPK/ERK kinase, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase), который активирует ERK (сама внеклеточная сигнал-регулируемая киназа, extracellular signal-regulated kinase), RSK (рибосомальная S6-киназа, ribosomal S6 kinase), MAPK (сама митоген-активируемая протеинкиназа, или MAP-киназа, mitogen-activated protein kinase, MAP kinase) или GSK-3 (киназа 3-гликогенсинтазы, glycogen synthase kinase 3), что приводит, в конечном итоге, к изменениям в экспрессии генов. Запутались? На самом деле не так важно знать все эти названия, но важно вынести для себя, что нейротрофины запускают важный путь передачи сигнала, основанный на активации ряда киназ, в результате которого изменяется экспрессия генов. Это стоит знать, потому что данный путь передачи сигнала может быть ответственным за экспрессию генов, регулирующих многие ключевые функции нейрона, такие как синаптогенез и выживание клетки, а также пластические изменения, необходимые для научения, памяти и даже для развития нарушений в различных нейронных контурах головного мозга. Влияние средовых факторов и лекарственных препаратов на экспрессию генов начинает становиться понятным лишь с недавних пор. Начинает проясняться, как такое влияние отражается на развитии психических заболеваний, а также каков его вклад в механизмы действия эффективных методов лечения.

В то же время крайне важно понимать, что существует огромное разнообразие генов, которые являются мишенями для всех четырех путей передачи сигнала. Они включают в себя гены, кодирующие ферменты синтеза нейромедиаторов, гены, ответственные за синтез факторов роста, белков цитоскелета, белков клеточной адгезии, ионных каналов и рецепторов, а также самих внутриклеточных сигнальных белков. В результате работы любого из путей передачи сигнала, показанных на рис. 1.11, осуществляется экспрессия генов, которая может приводить к производству определенного количества копий (большего или меньшего) любого из этих белков. Очевидно, синтез подобных белков является важнейшим аспектом, необходимым для выполнения нейроном своих многочисленных и разнообразных функций. Вследствие экспрессии генов, запускаемой четырьмя основными каскадами передачи сигнала, в нейронах происходит множество различных биологических процессов, которые в конечном итоге оказывают влияние на поведение индивидов. К данным процессам относятся синаптогенез, усиление синапса, нейрогенез, апоптоз, увеличение или уменьшение эффективности обработки инфор-

мации в нейронных контурах коры. В свою очередь, поведенческие ответы включают в себя научение, запоминание, антидепрессивный эффект, полученный от приема антидепрессанта, редукцию симптомов, достигнутую в ходе психотерапии, и, возможно, даже развитие психического заболевания.

Каким образом нейротрансмиссия запускает экспрессию генов?

Каким образом ген экспрессирует кодируемый им белок? В представленном ранее обсуждении было продемонстрировано, каким образом молекулярная «курьерская почта» передачи сигнала несет закодированное с помощью химической информации сообщение от комплекса нейромедиатор—рецептор, которое передается от одного «молекулярного курьера» к другому до тех пор, пока не будет доставлено в предназначенный для него фосфопротеиновый «почтовый ящик» (см. рис. 1.9, а также рис. 1.16–1.19), или в «почтовый ящик» дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), находящийся в геноме постсинаптического нейрона (см. рис. 1.11, а также рис. 1.20–1.30). Функции нейрона определяются тем, какие гены активируются (включаются), а какие инактивируются (выключаются). Соответственно, активация и инактивация генов — это наиболее эффективный способ изменения функций нейрона. В связи с этим важно понимать молекулярные механизмы, за счет которых нейротрансмиссия регулирует экспрессию генов.

Сколько потенциальных генов могут стать мишенями для нейротрансмиссии? Считается, что геном человека содержит приблизительно от *20 000 до 30 000 генов*, расположенных в пределах *3 млн пар оснований* ДНК на 23 хромосомах. Удивительно, однако, гены занимают лишь несколько процентов от этой ДНК. Остальные 97% процентов раньше называли «мусорной ДНК», поскольку эта часть не кодирует белки. Однако в настоящее время известно, что эти участки ДНК имеют решающее значение в регулировании того, экспрессируется ген или «молчит». В регуляции нейрональной функции важно не только количество имеющихся у нас генов, но также и то, какие гены, когда, как часто и при каких обстоятельствах экспрессируются. В настоящее время считается, что эти же факторы экспрессии генов также лежат в основе действия психотропных лекарственных препаратов и отвечают в ЦНС за механизмы развития психических расстройств.

Молекулярный механизм экспрессии генов

При химической нейротрансмиссии занятость рецептора нейромедиатором приводит к созданию третичного, четвертичного и последующих мессенджеров, которые в конечном итоге активируют факторы транскрипции, а последние включают гены (см. рис. 1.20–1.30). Большинство генов имеют две области: *кодирующий участок* и *регуляторный участок* с энхансерами и промоторами транскрипции генов (см. рис. 1.20). Кодирующий участок является непосредственным шаблоном для создания соответствующей ему РНК. Эта ДНК может быть транскрибирована в соответствующую ей РНК с помощью фермента, называемого *РНК-полимеразой*. Однако РНК-полимераза должна быть активирована, в противном случае она не будет работать.

К счастью, регуляторный участок гена в состоянии сделать это. На этом участке находятся *энхансерный* и *промоторный элементы* (см. рис. 1.20), которые могут инициировать экспрессию генов с помощью транскрипционных факторов (см. рис. 1.21). Сами транскрипционные факторы могут быть активированы в тот момент, когда они фосфорилированы, что

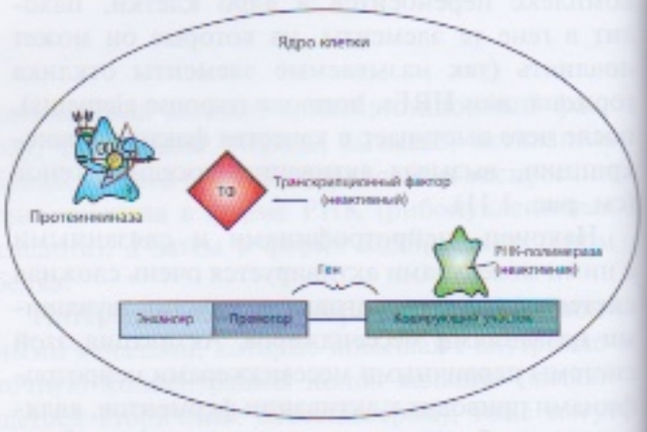


Рис. 1.20. Активация гена, часть 1: ген выключен. Представленные здесь элементы активации гена включают в себя фермент протеинкиназу; транскрипционный фактор — тип белка, способный активировать ген; РНК-полимеразу — фермент, синтезирующий РНК из ДНК во время транскрипции гена; регуляторные участки дезоксирибонуклеиновой кислоты — энхансеры и промоторы; и, наконец, сам ген. Данный конкретный ген выключен, поскольку транскрипционный фактор еще не активирован. ДНК этого гена содержит как регуляторный, так и кодирующий участки. Регуляторный участок включает в себя такие элементы как энхансер и промотор, которые могут инициировать экспрессию гена, если произойдет их взаимодействие с активированными транскрипционными факторами. Кодирующий участок непосредственно транскрибируется в соответствующую РНК после активации гена. РНК — рибонуклеиновая кислота

позволяет им связываться с регуляторным участком гена (см. рис. 1.21). Это, в свою очередь, активирует РНК-полимеразу, и начинается *транскрипция* кодирующей части гена в его мРНК (см. рис. 1.22). После транскрипции, разумеется, РНК начинает «переводить себя» (*трансляция*) в соответствующий белок (см. рис. 1.22).

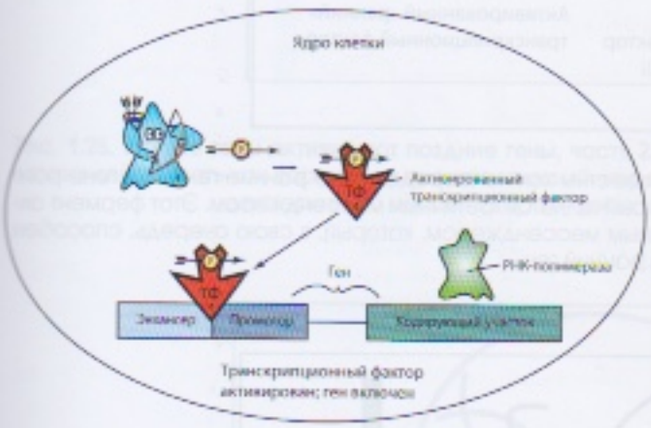


Рис. 1.21. Активация гена, часть 2: включение гена. Теперь транскрипционный фактор активирован, поскольку он был фосфорилирован протеинкиназой, что позволило ему связаться с регуляторным участком гена

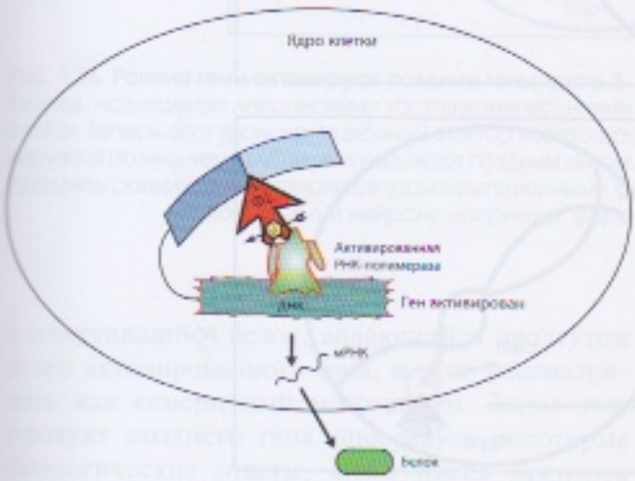


Рис. 1.22. Активация гена, часть 3: продукт гена. Теперь сам ген активирован, поскольку транскрипционный фактор связался с регуляторным участком гена, что, в свою очередь, активирует фермент РНК-полимеразу. Ген транскрибируется в матричную РНК (мРНК), которая, в свою очередь, транслируется в соответствующий белок. Таким образом, данный белок является продуктом активации этого конкретного гена. РНК — рибонуклеиновая кислота

Существуют так называемые непосредственно ранние гены (см. рис. 1.23). У них страшные названия *cJun* и *cFos* (см. рис. 1.24 и 1.25), и принадлежат они к семейству, называемому «лейциновые застежки-молнии» (см. рис. 1.25). Эти непосредственно ранние гены действуют как форма быстрого ответа на сигнал, поступающий от нейромедиатора, подобно отряду специального назначения, отправляемому в бой немедленно, впереди всех остальных сил. Такие силы быстрого реагирования в лице непосредственно ранних генов первыми отвечают на сигнал нейротрансмиссии, производя кодируемые собою белки. В данном примере это белки Jun и Fos, происходящие от генов *cJun* и *cFos* (см. рис. 1.24). Они являются ядерными белками, то есть живут и работают они в клеточном ядре. Они начинают действовать уже через 15 мин с момента получения сигнала в процессе нейротрансмиссии, но длится эта работа лишь от получаса до часа (см. рис. 1.10).

Когда Jun и Fos объединяются, они образуют транскрипционный фактор типа лейциновой застежки-молнии (см. рис. 1.25), который, в свою очередь, активирует многие гены позднего ответа (см. рис. 1.26, 1.27, 1.29). Таким образом, Jun и Fos предназначены для того, чтобы «разбудить» гораздо бóльшую армию неактивных генов. Кто именно из поздних генов-«солдат» будет призван на активную службу? Это зависит от множества факторов. Не последнее значение имеет то, какой нейромедиатор отправляет сообщения и как часто он это делает, а также то, действует ли он согласованно или оппозиционно по отношению к другим нейромедиаторам, которые в это же самое время передают химические сообщения другим частям этого же нейрона. Когда Jun и Fos объединяются друг с другом для того, чтобы сформировать фактор транскрипции типа лейциновой застежки-молнии, это может привести к активации генов, которые продуцируют все что угодно — от ферментов до рецепторов и структурных белков (см. рис. 1.27).

Таким образом, можно отследить события от нейротрансмиссии, осуществляемой при помощи первичного мессенджера, до транскрипции генов (см. рис. 1.9, 1.11, 1.28, 1.29). Когда вторичный мессенджер цАМФ образуется из нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером (см. рис. 1.28), он может взаимодействовать с протеинкиназой — третичным мессенджером. цАМФ связывается с неактивным или спящим ферментом и «будит» его, тем самым активируя протеинкиназу. После того как фермент «проснулся», работа протеинкиназы (третичного мессенджера) заключается в том, чтобы активировать транскрипционные факторы путем их фосфорилирования (см. рис. 1.28). Она делает это, направляясь прямо к ядру клетки и находя спящий транскрипционный фактор. Приклеивая фосфат к транскрипционному фактору, протеин-

Рис. 1.23. Непосредственно ранние гены. Некоторые гены известны как непосредственно ранние гены или гены раннего ответа. Здесь изображен фермент протеинкиназа, который является третичным мессенджером. Этот фермент активирует транскрипционный фактор, являющийся четвертичным мессенджером, который, в свою очередь, способен активировать ранний ген

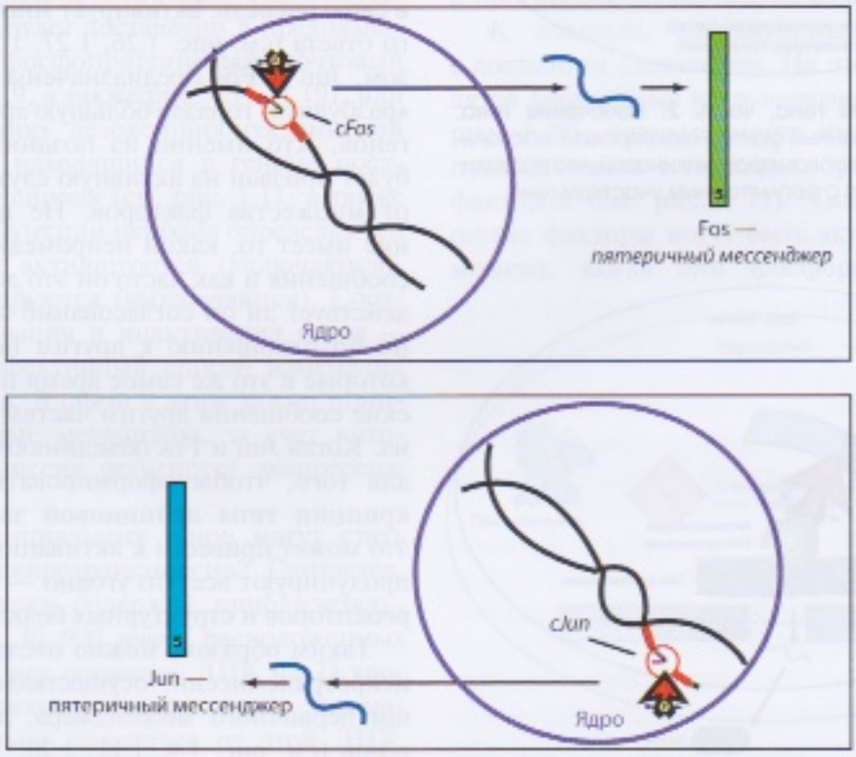


Рис. 1.24. Ранние гены активируют поздние гены, часть 1. На верхнем изображении представлен транскрипционный фактор, активирующий непосредственно ранний ген cFos, из которого образуется его белковый продукт — белок Fos. В то время как активируется ген cFos, другой непосредственно ранний ген, cJun, активируется одновременно с ним и продуцирует свой белок Jun, что показано на нижнем изображении. Fos и Jun можно рассматривать как пятеричные мессенджеры

киназа делает возможным «пробуждение» данного транскрипционного фактора и формирование четвертичного мессенджера (см. рис. 1.28).

После того как транскрипционный фактор пробужден, он начнет связываться с генами и вызывать синтез белка — в данном случае это будет продукт непосредственно раннего гена, который будет выполнять функцию пятеричного мессенджера. Два таких продукта генов связываются друг с другом, чтобы сформировать еще один активированный фактор транскрипции — он будет являться шестеричным мессенджером (см. рис. 1.29). Наконец, шестеричный мессенджер вызывает экспрессию позднего гена,

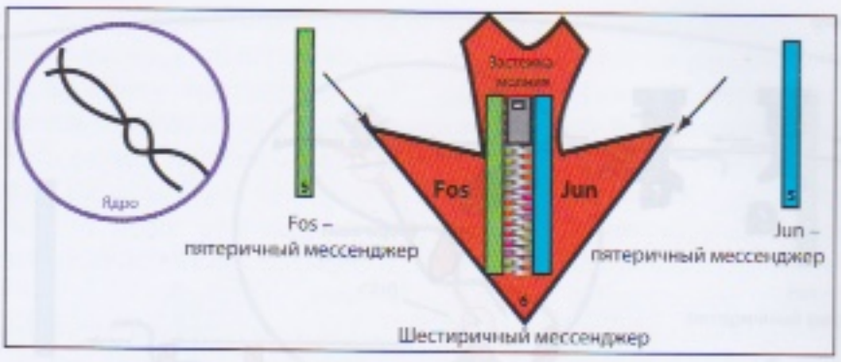


Рис. 1.25. Ранние гены активируют поздние гены, часть 2. После того, как белки Fos и Jun синтезированы, они могут взаимодействовать как партнеры и произвести комбинированный белок Fos-Jun, который теперь выступает в качестве шестеричного мессенджера — транскрипционного фактора для поздних генов

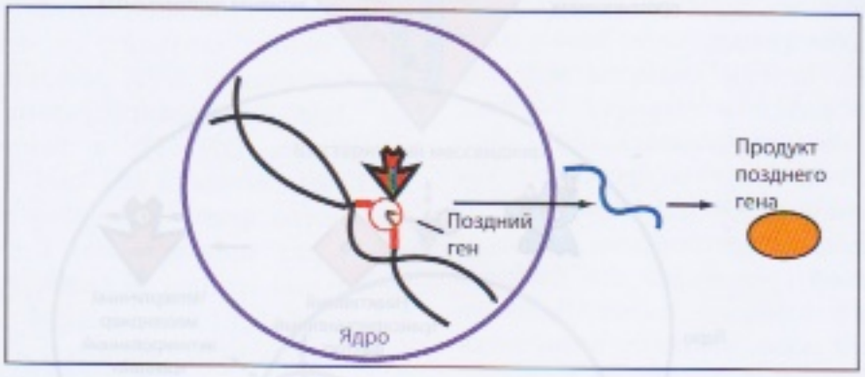


Рис. 1.26. Ранние гены активируют поздние гены, часть 3. Транскрипционный фактор Fos-Jun принадлежит к семейству белков, называемых лейциновыми застежками-молниями и образуется из продуктов активированных ранее генов cFos и cJun. Теперь этот транскрипционный фактор возвращается в геном и находит другой ген. Поскольку данный ген активируется позже, чем другие, его называют поздним геном. Таким образом, ранние гены активируют поздние гены, когда продукты ранних генов становятся транскрипционными факторами. Продуктом позднего гена может быть любой белок, необходимый нейрону, например, фермент, транспортный фактор или фактор роста

а получившийся белок, являющийся продуктом этого активированного гена, можно рассматривать как семеричный мессенджер. Затем этот продукт позднего гена опосредует некоторые биологические ответы, являющиеся важными для функционирования нейрона.

Конечно, индуцированные нейромедиатором молекулярные каскады в ядре клетки приводят к изменениям не только в синтезе своих собственных рецепторов, но также и в синтезе многих других важных постсинаптических белков, в том числе ферментов и рецепторов для других нейромедиаторов. Если такие изменения в экспрессии генов приводят к изменениям в соединениях и тех функциях, которые данные соединения выполняют, становится легко понять, как гены могут *изменять поведение*. Нюансы функционирования нервных клеток — и, соответственно, поведение, являющееся результа-

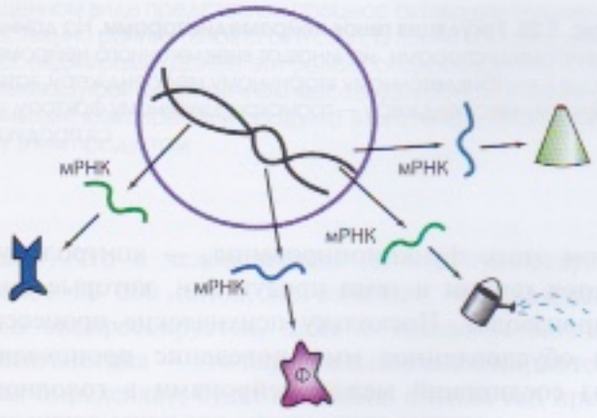


Рис. 1.27. Примеры активации поздних генов. Рецептор, фермент, нейротрофический фактор роста и ионный канал — все они экспрессируются вследствие активации соответствующих генов. Подобные продукты генов вызывают изменения в функционировании нейронов, которые продолжаются в течение многих часов и даже дней

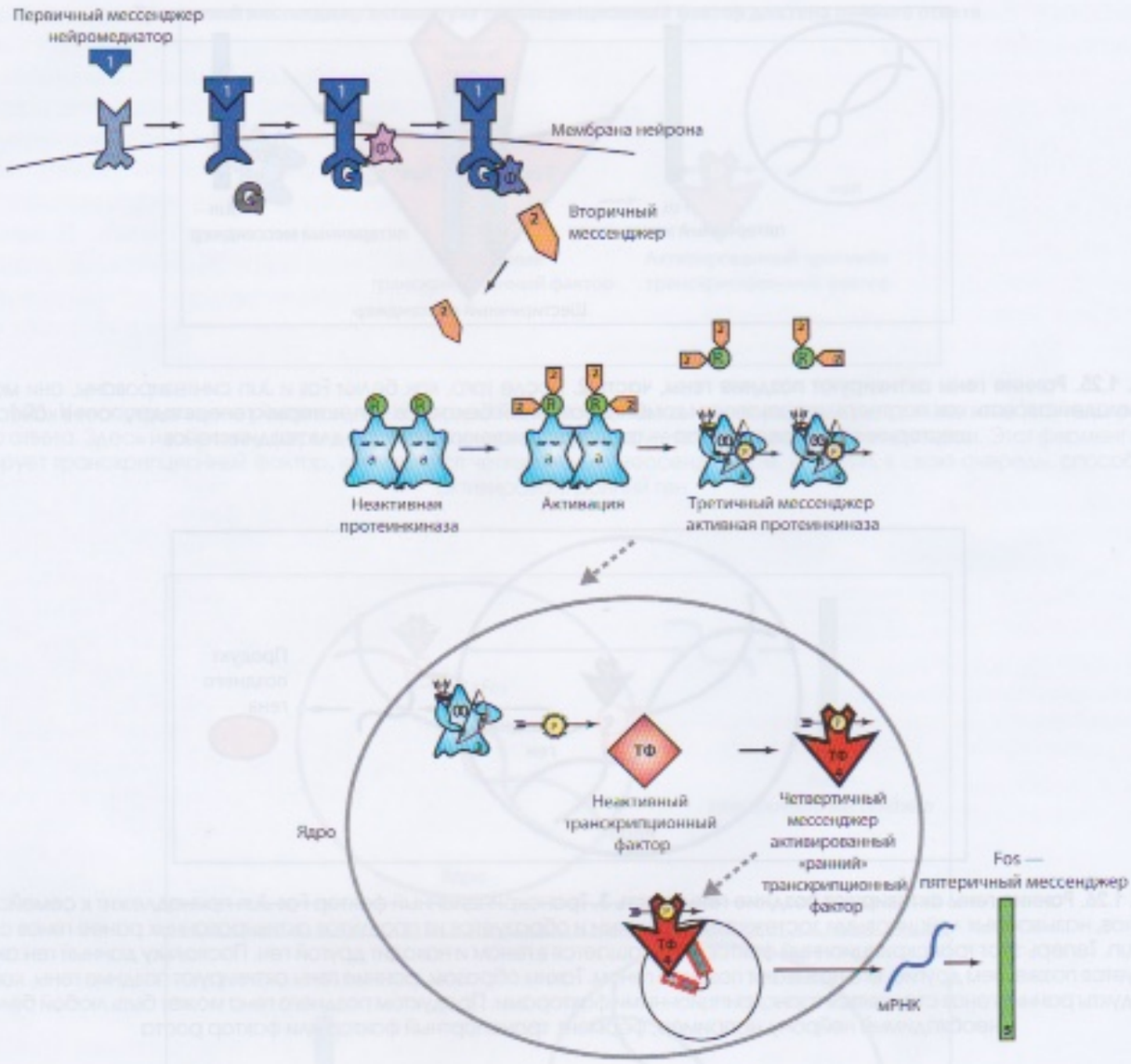


Рис. 1.28. Регуляция генов нейромедиаторами. На данном рисунке в обобщенном виде представлена регуляция генов нейромедиаторами, начиная от внеклеточного нейромедиатора, который является первичным мессенджером, переходя к внутриклеточному вторичному мессенджеру, затем к третичному мессенджеру протеинкиназе, далее к четвертичному мессенджеру — транскрипционному фактору, и заканчивая пятеричным мессенджером — белком, являющимся продуктом раннего гена

том этого функционирования, — контролируются генами и теми продуктами, которые они производят. Поскольку психические процессы и обусловленное ими поведение происходят из соединений между нейронами в головном мозге, то можно утверждать, что гены осуществляют значительный контроль над поведением. Но может ли поведение изменять гены? Научение и связанный со средой опыт действительно могут влиять на то, какие гены подвергаются экспрессии, приводя тем самым к изменениям в нейрональных соединениях. Таким образом, индивидуальный человеческий опыт, образование и даже психотерапия могут влиять на экспрессию генов, вследствие чего изменяются распределение и сила определенных синаптических соединений. Это, в свою очередь, может привести к долгосрочным изменениям в поведении, вызванным изначальным опытом и опосредованным генетическими изменениями, которые обусловлены этим самым изначальным опытом. Таким образом, гены изменяют поведение и поведение изменяет гены. Гены непосредственно не регулируют функционирование

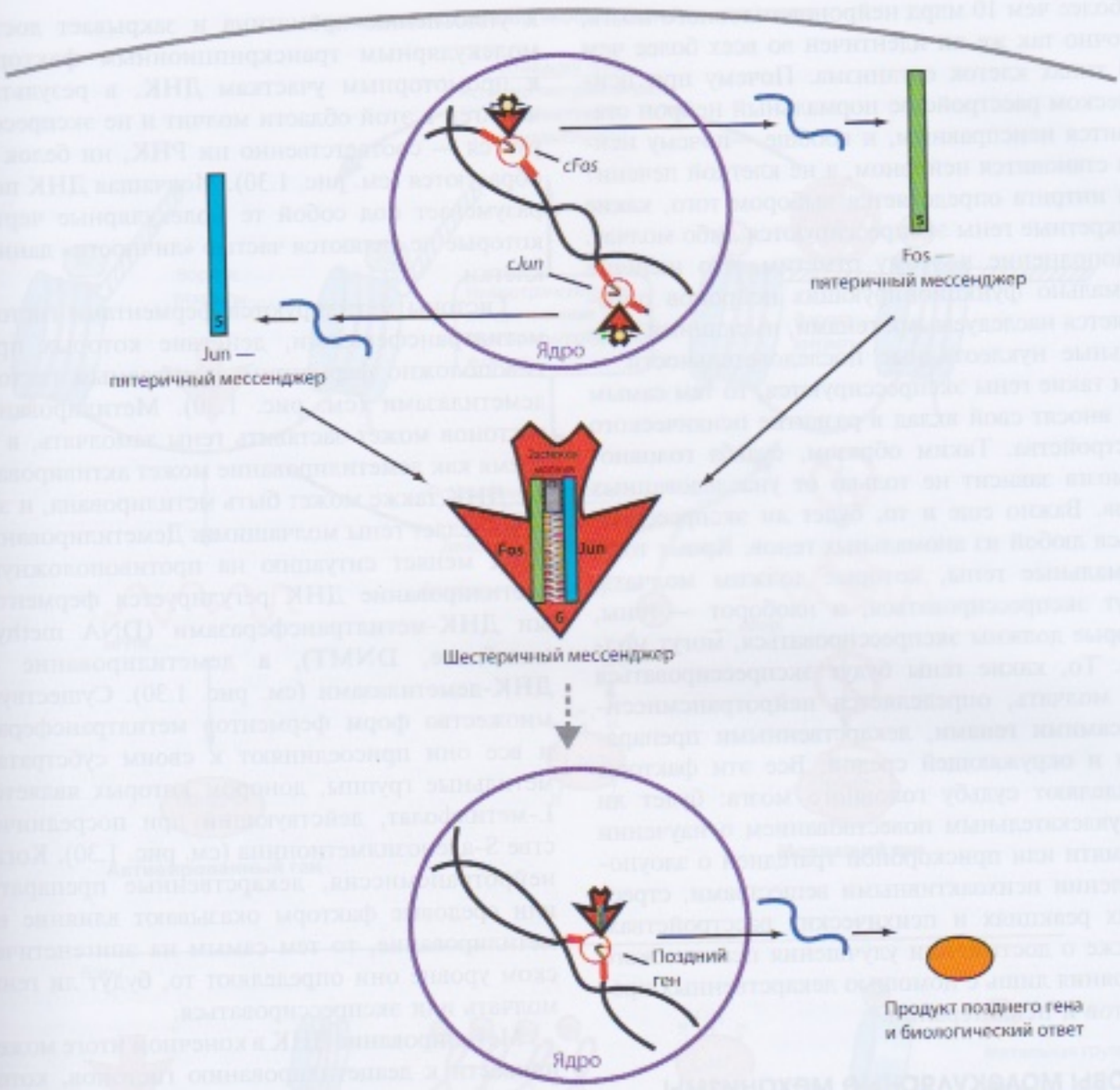


Рис. 1.29. Активация позднего гена. На данном рисунке в обобщенном виде представлен процесс активации позднего гена. В верхней части рисунка показана экспрессия непосредственно ранних генов cFos и cJun, а также образование их продуктов — белков Fos и Jun, являющихся пятеричными мессенджерами. Далее эти белки соединяются, образуя транскрипционный фактор — лейциновую застежку-молнию, являющуюся шестиричным мессенджером. И, наконец, этот транскрипционный фактор активирует поздний ген, что приводит к экспрессии продукта этого гена и биологическому ответу, вызванному этим продуктом

нейронов. Правильнее было бы сказать, что они непосредственно регулируют белки, которые обеспечивают функционирование нервных клеток. Изменения функций наступают лишь после возникновения изменений в синтезе белка, которые обусловливают последующие события.

Эпигенетика

Генетика — это код ДНК, который клетка может транскрибировать в определенный тип РНК или транслировать в определенные белки. Но тот факт, что в человеческом геноме существует более 20 000 генов, не означает, что каждый ген экспрессируется, даже в головном мозге. Эпигенетика — это параллельная система, которая определяет, будет ли любой взятый ген превращаться в его специфическую РНК и белок, или же вместо этого он останется проигнорированным или молчащим. Если геном — это словарь всех белковых слов, то эпигеном — это рассказ, получившийся в результате организации этих слов в целостный текст. Геномный словарь всех потенциальных белков одинаков в каждом

из более чем 10 млрд нейронов головного мозга, и точно так же он идентичен во всех более чем 200 типах клеток организма. Почему при психическом расстройстве нормальный нейрон становится неисправным, и вообще —почему нейрон становится нейроном, а не клеткой печени? Вся интрига определяется выбором того, какие конкретные гены экспрессируются либо молчат. В дополнение к этому отметим, что наличие аномально функционирующих нейронов определяется наследуемыми генами, имеющими аномальные нуклеотидные последовательности — если такие гены экспрессируются, то тем самым они вносят свой вклад в развитие психического расстройства. Таким образом, судьба головного мозга зависит не только от унаследованных генов. Важно еще и то, будет ли экспрессироваться любой из аномальных генов. Кроме того, нормальные гены, которые должны молчать, могут экспрессироваться, и наоборот — гены, которые должны экспрессироваться, могут молчать. То, какие гены будут экспрессироваться или молчать, определяется нейротрансмиссией, самими генами, лекарственными препаратами и окружающей средой. Все эти факторы определяют судьбу головного мозга: будет ли она увлекательным повествованием о научении и памяти или прискорбной трагедией о злоупотреблении психоактивными веществами, стрессовых реакциях и психических расстройствах, а также о достижении улучшения психического состояния лишь с помощью лекарственных препаратов и психотерапии.

Каковы молекулярные механизмы эпигенетики?

Эпигенетические механизмы включают и выключают гены, изменяя структуру хроматина в ядре клетки (см. рис. 1.30). Тип клетки обусловливается ее хроматином — веществом, состоящим из нуклеосом (см. рис. 1.30). Нуклеосомы представляют собой октет белков, называемых гистонами, вокруг которых обмотана ДНК (см. рис. 1.30). Эпигенетический контроль над тем, считывается ли ген (то есть экспрессируется) или нет (то есть молчит), осуществляется путем модификации структуры хроматина. Эта модификация может быть достигнута не только путем метилирования, но также за счет ацетилирования, фосфорилирования и других процессов, которые регулируются нейротрансмиссией, лекарственными препаратами и окружающей средой (см. рис. 1.30). Например, когда ДНК или гистоны метилированы, это приводит к уплотнению хроматина и закрывает доступ молекулярным транскрипционным факторам к промоторным участкам ДНК, в результате чего ген в этой области молчит и не экспрессируется — соответственно ни РНК, ни белок не образуются (см. рис. 1.30). Молчащая ДНК подразумевает под собой те молекулярные черты, которые не являются частью «личности» данной клетки.

Гистоны метилируются ферментами гистонметилтрансферазами, действие которых противоположно ферментам, называемым гистондеметилазами (см. рис. 1.30). Метилирование гистонов может заставить гены замолчать, в то время как деметилирование может активировать их. ДНК также может быть метилирована, и это тоже делает гены молчащими. Деметилирование ДНК меняет ситуацию на противоположную. Метилирование ДНК регулируется ферментами ДНК-метилтрансферазами (DNA methyltransferase, DNMT), а деметилирование — ДНК-деметилазами (см. рис. 1.30). Существует множество форм ферментов метилтрансфераз, и все они присоединяют к своим субстратам метильные группы, донором которых является L-метилфолат, действующий при посредничестве S-аденозилметионина (см. рис. 1.30). Когда нейротрансмиссия, лекарственные препараты или средовые факторы оказывают влияние на метилирование, то тем самым на эпигенетическом уровне они определяют то, будут ли гены молчать или экспрессироваться.

Метилирование ДНК в конечном итоге может привести к деацетилированию гистонов, которое также может быть достигнуто путем активации ферментов, называемых деацетилазами гистонов (HDACs, histone deacetylases). Деацетилирование гистонов также тормозит экспрессию генов (см. рис. 1.30). Метилирование и деацетилирование сжимают хроматин так, чтобы молекулярные ворота оказались закрытыми. Это отнимает у транскрипционных факторов доступ к промоторным областям, активирующим гены. Таким образом, гены замолкают — не транскрибируются в РНК и не транслируются в белки (см. рис. 1.30). А вот деметилирование и ацетилирование производят прямо противоположные действия: они распаковывают хроматин, открывая тем самым молекулярные ворота — в результате факторы транскрипции могут добраться до промоторных участков генов и активировать их (см. рис. 1.30). Таким образом, активированные гены становятся частью молекулярной «личности» данной клетки.

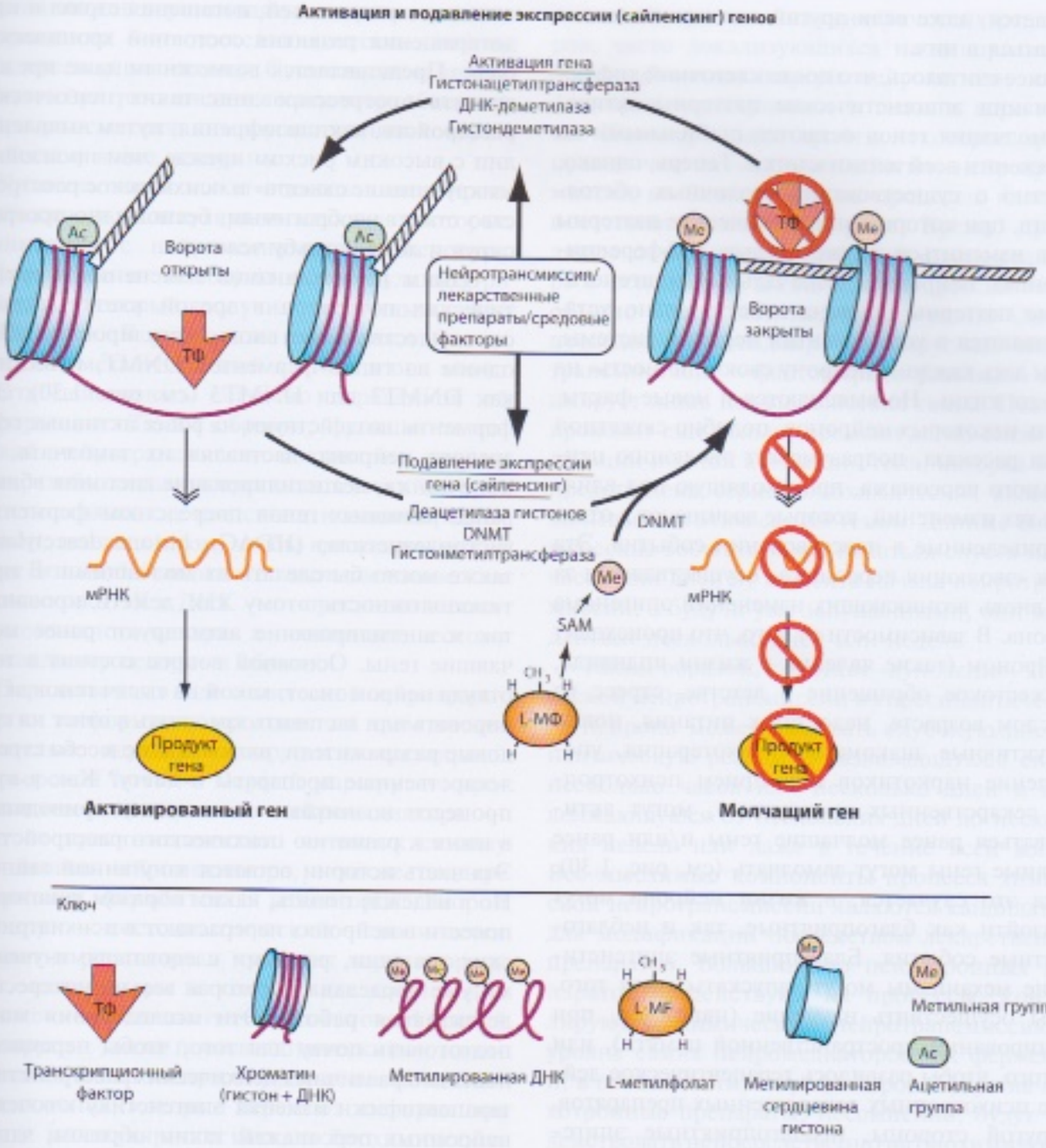


Рис. 1.30. Активация и подавление экспрессии (сайленсинг) генов. Молекулярные ворота открываются за счет ацетилирования и/или деметилирования гистонов, что предоставляет транскрипционным факторам доступ к генам и тем самым активирует их. Молекулярные ворота закрываются за счет деацетилирования и/или метилирования, которое обеспечивается донором метильных групп S-аденозилметионином (SAM), получаемым из L-метилфолата. Это делает невозможным доступ транскрипционных факторов к генам, заставляя их, таким образом, замолчать (то есть подавляя их экспрессию). Ац — ацетильная группа; Ме — метильная группа; DNMT — ДНК метилтрансфераза (DNA methyltransferase); ТФ — транскрипционный фактор; SAM — S-аденозилметионин; L-МФ — L-метилфолат

Как эпигенетика сохраняет или изменяет статус-кво?

Некоторые ферменты стараются сохранить статус-кво клетки, к примеру, DNTM1 (ДНК-метилтрансфераза 1, DNA methyl-transferase 1), который поддерживает метилирование определенных областей ДНК и удерживает различные гены в состоянии покоя в течение всей жизни. То есть благодаря данному процессу нейрон остается нейроном, а клетка печени — клеткой печени, в том числе и при делении клетки. Предполагается, что метилирование поддерживается в тех генах, в которых данная клетка не

нуждается, даже если другой тип клеток может нуждаться в них.

Ранее считалось, что после клеточной дифференциации эпигенетические паттерны активации/молчания генов остаются стабильными на протяжении всей жизни клетки. Теперь, однако, известно о существовании различных обстоятельств, при которых эпигенетические паттерны могут измениться в уже зрелых дифференцированных нейронах. Изначальные эпигенетические паттерны нейрона действительно устанавливаются в ходе развития нервной системы, чтобы дать каждому нейрону свою «личность» на всю его жизнь. Но выясняются и новые факты. Жизнь некоторых нейронов, подобно сюжетной линии рассказа, подразумевает эволюцию центрального персонажа, происходящую под влиянием тех изменений, которые возникают в ответ на приведенные в повествовании события. Эта самая «эволюция персонажа» осуществляется за счет вновь возникающих изменений эпигенома нейрона. В зависимости от того, что происходит с нейроном (такие явления в жизни индивида, как жестокое обращение в детстве, стресс во взрослом возрасте, недостаток питания, новые продуктивные знакомства, психотерапия, употребление наркотиков или прием психотропных лекарственных препаратов), могут активироваться ранее молчащие гены и/или ранее активные гены могут замолчать (см. рис. 1.30). Когда это случается, в жизни нейрона могут произойти как благоприятные, так и неблагоприятные события. Благоприятные эпигенетические механизмы могут запускаться для того, чтобы осуществить научение (например, при формировании пространственной памяти), или для того, чтобы развилось терапевтическое действие психотропных лекарственных препаратов. С другой стороны, неблагоприятные эпигенетические механизмы могут запускаться при формировании зависимости от психоактивных веществ либо в тех случаях, когда имеют место различные формы «патологического научения», такие как формирование условно-рефлекторной реакции страха, тревожного расстройства или состояния хронической боли.

Для нейробиологии и психиатрии до сих пор остается загадкой, как эти эпигенетические механизмы прибывают на «место преступления». Расследованием этого дела занят целый легион ученых-детективов, которые начинают выяснять, каким образом эпигенетические механизмы опосредуют развитие психических расстройств. Существует также возможность использования эпигенетических механизмов для лечения зависимостей, погашения страха и предотвращения развития состояний хронической боли. Представляется возможным даже предотвратить прогрессирование таких психических расстройств, как шизофрения, путем выявления лиц с высоким риском прежде, чем произойдет «закручивание сюжета» и психическое расстройство станет необратимым, беспощадно прогрессируя и ломая судьбу человека.

Одним из механизмов изменения эпигенетических паттернов в зрелой клетке является осуществляемое вновь метилировние ДНК одним из типов ферментов DNMT, известных как DNMT2 или DNMT3 (см. рис. 1.30). Эти ферменты воздействуют на ранее активные гены зрелого нейрона, заставляя их замолчать. И, конечно же, деацетилирование гистонов вблизи ранее активных генов посредством ферментов гистондеацетилаз (HDACs, histone deacetylases) также могло бы сделать их молчащими. В противоположность этому как деметилирование, так и ацетилирование активируют ранее молчавшие гены. Основной вопрос состоит в том, откуда нейрон знает, какой из тысяч генов активировать или заставить замолчать в ответ на средовые раздражители, включающие в себя стресс, лекарственные препараты и диету? Как в этом процессе возникают неполадки, приводящие в итоге к развитию психического расстройства? Эта часть истории остается запутанной тайной. Но в надежде понять, каким образом некоторые повести о нейронах перерастают в психиатрические трагедии, разными следователями-учеными уже проделана некоторая весьма интересная детективная работа. Эти исследования могут подготовить почву для того, чтобы переписать повесть о различных психических расстройствах, терапевтически изменяя эпигенетику ключевых нейронных персонажей таким образом, чтобы история имела счастливый конец.

Заключение

Теперь читатель должен понимать, что химическая нейротрансмиссия является основой психофармакологии. Все нейроны получают входящий сигнал от множества нейромедиаторов в ходе классической асимметричной нейротрансмиссии, идущей в направлении от пресинаптического нейрона к постсинаптическому. Такая нейротрансмиссия осуществляется в триллионах синапсов головного мозга и является основной формой химической нейротрансмиссии. Но иногда нейротранс-

миссия может осуществляться в ретроградном направлении — от постсинаптического нейрона к пресинаптическому. Существуют и другие виды нейротрансмиссии, например объемная нейротрансмиссия, для осуществления которой синапсы и вовсе не нужны.

Читатель также может оценить элегантность и сложность молекулярных каскадов, которые начинаются с нейромедиаторов и передают информацию от молекулы к молекуле внутри нейрона, который получил это «химическое сообщение». В результате изменяются биохимические механизмы этой клетки, и она может начать действовать согласно переданной ей информации. Таким образом, функция химической нейротрансмиссии состоит не столько в том, чтобы заставить пресинаптический нейромедиатор связаться с постсинаптическими рецепторами, сколько в том, чтобы *пресинаптический геном взаимодействовал с постсинаптическим геномом*: от ДНК к ДНК — от пресинаптического «командного центра» к постсинаптическому «командному центру» и обратно.

Передаваемая в ходе химической нейротрансмиссии информация проходит по трем последовательно идущим маршрутам молекулярной «курьерской почты». Первый маршрут — пресинаптического синтеза нейромедиатора — идет от пресинаптического генома к синтезу и упаковке нейромедиатора, а также поддерживающих ферментов и рецепторов. Второй маршрут — постсинаптический — начинается с занятия рецептора и проходит через вторичные мессенджеры к геному, где происходит включение постсинаптических генов. И третий маршрут — также постсинаптический — начинается со вновь экспрессируемых постсинаптических генов, которые передают информацию в виде молекулярного каскада биохимических процессов, происходящих в постсинаптическом нейроне.

Теперь должно быть ясно, что нейротрансмиссия не оканчивается, когда нейромедиатор связался с рецептором, или даже тогда, когда изменились ионные потоки или произошел синтез вторичных мессенджеров. Все эти события начинаются и заканчиваются в течение миллисекунд или секунд после высвобождения пресинаптического нейромедиатора. Конечной целью нейротрансмиссии является глубокое и стойкое изменение биохимической активности целевого постсинаптического нейрона. Постсинаптической ДНК приходится ждать, пока молекулярная курьерская почта проделает свой путь от постсинаптических рецепторов, часто локализующихся на дендритах, до фосфопротеинов внутри нейрона или же до факторов транскрипции и генов в ядре клетки. Поэтому может пройти некоторое время, прежде чем начнется воздействие нейротрансмиссии на биохимические процессы целевого постсинаптического нейрона. Время, проходящее от момента связывания нейромедиатора с рецептором до начала экспрессии генов, обычно составляет несколько часов. Однако последний мессенджер, активируемый нейротрансмиссией, — фактор транскрипции — инициирует лишь начало действия генов. Поэтому проходит еще больше времени до момента реализации полной активации гена, которая будет представлена серией биохимических явлений, вызываемых этим самым геном. Данные биохимические события могут начаться спустя много часов или дней от момента начала нейротрансмиссии, а будучи уже запущенными, они могут длиться несколько дней или недель.

Таким образом, короткое «дуновение» химической нейротрансмиссии из пресинаптического нейрона может вызывать глубокую постсинаптическую реакцию, развивающуюся спустя несколько часов или несколько дней и продолжающуюся от нескольких дней до нескольких недель или даже в течение всей жизни. Все мыслимые компоненты процесса химической нейротрансмиссии являются кандидатами для модификации посредством лекарственных препаратов. Большинство психотропных препаратов воздействуют на процессы, контролирующие химическую нейротрансмиссию на уровне самих нейромедиаторов, их ферментов и, в особенности, их рецепторов. Будущие психотропные препараты, несомненно, будут воздействовать непосредственно на биохимические каскады, особенно на те их элементы, которые контролируют экспрессию генов в пресинаптических и постсинаптических нейронах. Кроме того, существует предположение, что психические и неврологические заболевания влияют на одни и те же звенья процессов химической нейротрансмиссии. На протяжении всей своей жизни нейрон динамично модифицирует свои синаптические связи в ответ на научение, жизненный опыт, генетическое программирование, эпигенетические изменения, болезни и лекарственные препараты. Химическая нейротрансмиссия является ключевым аспектом, лежащим в основе регуляции всех этих важных процессов.

Глава

2 Транспортёры, рецепторы и ферменты в качестве мишеней действия психотропных препаратов

Транспортёры нейромедиаторов в качестве мишеней действия лекарственных препаратов 42
Классификация и структура 42
Транспортёры моноаминов (семейство генов SLC6) в качестве мишеней для психотропных препаратов 45
Другие транспортёры нейромедиаторов (семейства генов SLC6 и SLC1) в качестве мишеней для психотропных препаратов 47
Где же транспортёры для гистамина и нейропептидов? 48
Везикулярные транспортёры: подтипы и функция 48
Везикулярные транспортёры (семейство генов SLC18) в качестве мишеней для психотропных препаратов 49
Рецепторы, связанные с G-белком 49
Строение и функции 49
Рецепторы, связанные с G-белком, в качестве мишеней для психотропных препаратов 50
Ферменты в качестве мишеней для психотропных препаратов 59
Цитохромы P450. Ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, в качестве мишеней для психотропных препаратов 62
Заключение 67

У психотропных препаратов множество механизмов действия, но все они нацелены на определенные молекулярные участки, оказывающие воздействие на нейротрансмиссию. Для того чтобы понять, как действуют психотропные препараты, необходимо знать анатомическую «инфраструктуру» и химические субстраты нейротрансмиссии (см. главу 1). Несмотря на то что в современной клинической практике применяются более ста основных психотропных препаратов (см. *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*), существует лишь несколько мишеней, на которые все они воздействуют (рис. 2.1). В частности, примерно треть психотропных препаратов нацелена на транспортёры нейромедиаторов; для другой трети мишенями являются рецепторы, сопряженные с G-белками; и, возможно, лишь 10% воздействуют на ферменты. Все эти три группы мишеней будут рассматриваться в данной главе. Мишенями для остальных психотропных препаратов являются различные типы ионных каналов, которые будут рассмотрены в главе 3. Знание о том, каким образом несколько молекулярных участков регулируют нейротрансмиссию, позволяет психофармакологу понимать теории, объясняющие механизмы действия практически всех психотропных препаратов.

Транспортёры нейромедиаторов в качестве мишеней действия лекарственных препаратов

Классификация и структура

Мембраны нейронов обеспечивают поддержание постоянства внутренней среды нейрона, выполняя роль барьера, защищающего от проникновения молекул извне и препятствующего утечке молекул, находящихся внутри. Тем не менее мембране необходимо быть избирательно проницаемой, чтобы определенные молекулы могли высвобождаться и поглощаться в зависимости от потребностей функционирующей клетки. Хорошим примером этого являются нейромедиаторы, которые высвобождаются из нейрона в ходе нейротрансмиссии. Во многих случаях они также транспортируются обратно в пресинаптические нейроны благодаря механизму возвращения, который реализуется после их высвобождения. Это возвращение, или обрат-

Рис. 2.1. Молекулярные мишени психотропных препаратов. У всего разнообразия применяемых в клинической практике психотропных препаратов существует лишь несколько основных участков воздействия. Около трети психотропных препаратов воздействуют на один из транспортёров нейромедиатора, каждый из которых состоит из двенадцати трансмембранных доменов (А), в то время как другая треть воздействует на рецепторы, связанные с G-белком, состоящие из семи трансмембранных доменов (Б). Участки воздействия оставшейся трети психотропных препаратов включают в себя ферменты (В), лиганд-зависимые ионные каналы, состоящие из четырех трансмембранных доменов (Г), и потенциал-зависимые ионные каналы, состоящие из шести трансмембранных доменов (Д)

ный захват, осуществляется для того, чтобы нейромедиатор мог повторно использоваться в последующей нейротрансмиссии. При этом, попав внутрь нейрона, большинство нейромедиаторов снова перемещается в синаптические пузырьки для хранения, защиты от метаболизма и немедленного использования во время следующего залпа нейротрансмиссии.

Для осуществления обоих видов транспорта нейромедиаторов — пресинаптического обратного захвата и перемещения в синаптические пузырьки — используется молекулярный транспортёр, принадлежащий к «суперсемейству» белков, состоящих из двенадцати трансмембранных доменов (рис. 2.1, А и 2.2). То есть транспортёры нейромедиаторов имеют общую структурную особенность — их молекулы 12 раз проходят через мембрану, внутрь и наружу (рис. 2.1, А). Данные транспортёры являются рецепторами, которые связываются с нейромедиатором перед его транспортировкой через мембрану.

За последнее время удалось определить структурные особенности транспортёров нейромедиаторов. На основе этих открытий транспортёры были разделены на подклассы. Существует два основных подкласса *транспортёров, расположенных на плазматической мембране*. Некоторые из этих транспортёров являются пресинаптическими, другие же расположены на мембранах глиальных клеток. Первый подкласс представлен натрий/хлор-связанными транспортёрами, которые называются транспортёрами растворенных веществ и кодируются семейством генов SLC6 (solute carrier 6 gene family, шестое семейство генов транспортёров растворимых веществ. — *Примеч. ред.*). Этот подкласс включает в себя транспортёры моноаминов — серотонина, норадреналина и дофамина (табл. 2.1 и рис. 2.2, А), а также нейромедиатора ГАМК и аминокислоты глицина (табл. 2.2 и рис. 2.2, А). Второй подкласс представлен высокоаффинными глутаматными транспортёрами, которые также называются транспортёрами растворенных веществ и кодируются семейством генов SLC1 (solute carrier 1 gene family, первое семейство генов транспортёров растворимых веществ. — *Примеч. ред.*) (см. табл. 2.2 и рис. 2.2, А).

Таблица 2.1. Пресинаптические транспортёры моноаминов

Транспортёр	Аббревиатура	Семейство генов	Эндогенный субстрат	Ложный субстрат
Транспортёр серотонина	SERT	SLC6	Серотонин	Экстази (MDMA)
Транспортёр норадреналина	NET	SLC6	Норадреналин	Дофамин Адреналин Амфетамин
Транспортёр дофамина	DAT	SLC6	Дофамин	Норадреналин Адреналин Амфетамин

MDMA — 3,4-метилендиокси-N-метамфетамин

Таблица 2.2. Нейрональные и глиальные транспортёры γ-аминомасляной кислоты и аминокислот

Транспортёр	Аббревиатура	Семейство генов	Эндогенный субстрат
Транспортёр ГАМК 1 (нейрональный и глиальный)	GAT1	SLC6	ГАМК
Транспортёр ГАМК 2 (нейрональный и глиальный)	GAT2	SLC6	ГАМК, β-аланин
Транспортёр ГАМК 3 (преимущественно глиальный)	GAT3	SLC6	ГАМК, β-аланин
Транспортёр ГАМК 4, также называемый транспортёром бетаина (нейрональный и глиальный)	GAT4 BGT1	SLC6	ГАМК, бетаин
Транспортёр глицина 1 (преимущественно глиальный)	GlyT1	SLC6	Глицин
Транспортёр глицина 2 (нейрональный)	GlyT2	SLC6	Глицин
Транспортёры возбуждающих аминокислот 1–5	EAAT1–5	SLC1	L-глутамат, L-аспартат

Кроме того, существует три подкласса *внутриклеточных транспортёров, переносящих нейромедиаторы в синаптические пузырьки*. Семейство генов SLC18 включает в себя гены, кодирующие везикулярные транспортёры моноаминов (VMATs, vesicular monoamine transporters) для серотонина, норадреналина, дофамина и гистамина, а также везикулярный транспортёр ацетилхолина (VAChT, vesicular acetylcholine transporter). Семейство генов SLC32 включает в себя гены, кодирующие везикулярные транспортёры ингибирующих аминокислот (VIAATs, vesicular inhibitory amino acid transporters). И, наконец, семейство генов SLC17 включает в себя гены, кодирующие везикулярные транспортёры глутамата, такие как VGluT1–3 (табл. 2.3 и рис. 2.2, Б).

Таблица 2.3. Везикулярные транспортёры нейромедиаторов

Транспортёр	Аббревиатура	Семейство генов	Эндогенный субстрат
Везикулярные транспортёры моноаминов 1 и 2	VMAT1 VMAT2	SLC18	Серотонин Норадреналин Дофамин
Везикулярный транспортёр ацетилхолина	VAChT	SLC18	Ацетилхолин
Везикулярный транспортёр ингибирующих аминокислот	VIAAT	SLC32	ГАМК
Везикулярные транспортёры глутамата 1–3	VGluT1–3	SLC17	Глутамат

Транспортёры моноаминов (семейство генов SLC6) в качестве мишеней для психотропных препаратов

Для реализации механизмов обратного захвата моноаминов используются специфические пресинаптические транспортёры (см. рис. 2.2, А), в то время как везикулярный транспортёр остается одним и тем же для всех трех типов моноаминовых нейронов (гистаминовые нейроны также используют этот везикулярный транспортёр) (рис. 2.2, Б). Пресинаптический транспортёр для серотонина называется серотониновым транспортёром (SERT, serotonin transporter), для норадреналина — норадреналиновым транспортёром (NET, norepinephrine transporter), а для дофамина — дофаминовым транспортёром (DAT, dopamine transporter) (см. табл. 2.1 и рис. 2.2, А). Все три моноамина затем транспортируются в синаптические пузырьки своих нейронов одним и тем же везикулярным переносчиком, известным как VMAT2 (vesicular monoamine transporter 2, везикулярный транспортёр моноаминов 2-го типа) (см. рис. 2.2, Б и табл. 2.3).

Каждый из трех пресинаптических транспортёров — SERT, NET и DAT — имеет свою уникальную аминокислотную последовательность и аффинность связывания с моноаминами. Но несмотря на это, все пресинаптические транспортёры моноаминов обладают также значительным сродством к тем аминам, которые не соответствуют их нейронам (см. табл. 2.1). Таким образом, если другие транспортабельные нейромедиаторы или лекарственные препараты окажутся вблизи данного транспортёра моноаминов, то они смогут быть перенесены в пресинаптический нейрон за счет своего рода «езды автостопом».

Например, норадреналиновый транспортёр (NET) обладает высокой аффинностью как к дофамину, так и к норадреналину. Дофаминовый транспортёр (DAT) характеризуется высоким сродством не только к дофамину, но также и к амфетаминам. Серотониновый транспортёр (SERT), в свою очередь, имеет высокую аффинность к серотонину, а также к «экстази» (MDMA, или 3,4-метилендиоксиметамфетамин — вещество, в отношении которого возможно злоупотребление) (см. табл. 2.1).

Каким образом транспортируются нейромедиаторы? Моноамины не доставляются в пресинаптический нейрон пассивным путем, поскольку их концентрирование в пресинаптическом нейроне требует затрат энергии. Эту энергию обеспечи-

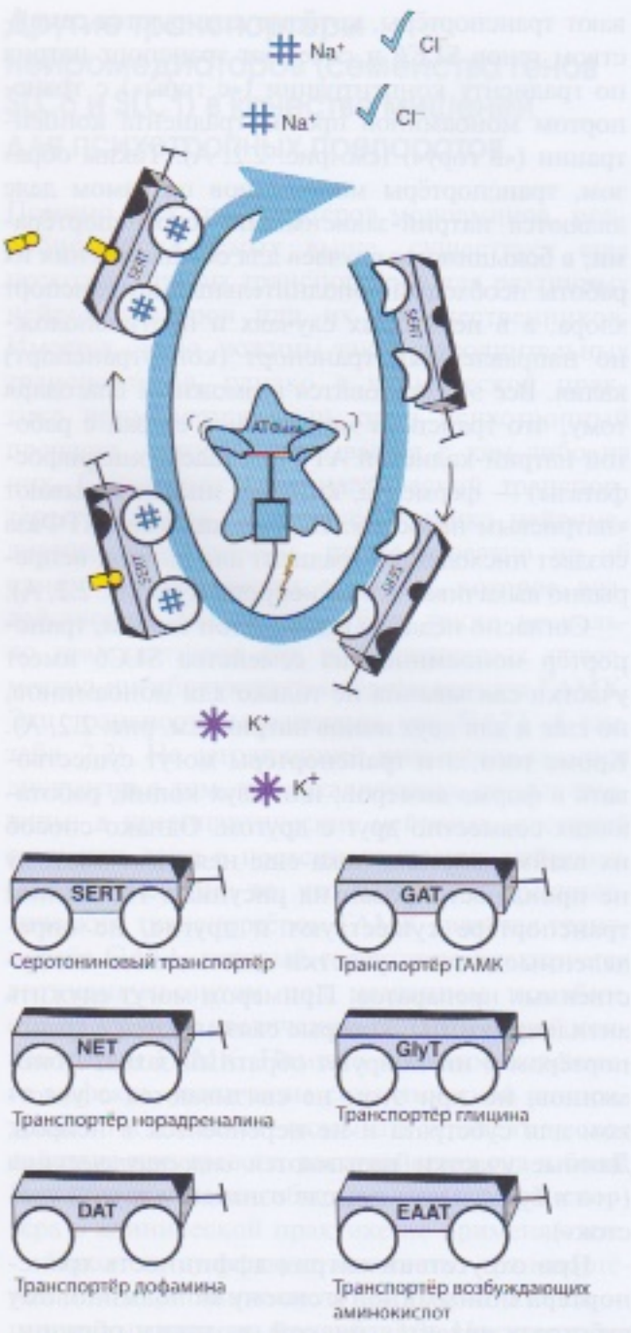


Рис. 2.2, А. Натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза (АТФаза). Транспорт большинства нейромедиаторов в пресинаптический нейрон не является пассивным, а требует затрат энергии. Эта энергия обеспечивается натрий-калиевой аденозинтрифосфатазой — ферментом, который иногда называют натриевым насосом. Натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза непрерывно выкачивает натрий из нейрона, создавая нисходящий градиент. Данный транспорт натрия «с горы» сопряжен с транспортом нейромедиатора «в гору». Во многих случаях также происходит котранспорт хлора, а в некоторых случаях — контртранспорт калия. Примерами подобных транспортёров нейромедиаторов являются серотониновый транспортёр (SERT, serotonin transporter), транспортёр норадреналина (NET, norepinephrine transporter), транспортёр дофамина (DAT, dopamine transporter), ГАМК (GAT, GABA transporter), транспортёр глицина (GlyT, glycine transporter) и транспортёр возбуждающих аминокислот (EAAT, excitatory amino acid transporters)

вают транспортёры, которые кодируются семейством генов SLC6 и сочетают транспорт натрия по градиенту концентрации («с горы») с транспортом моноаминов против градиента концентрации («в гору») (см. рис. 2.2, А). Таким образом, транспортёры моноаминов на самом деле являются натрий-зависимыми котранспортёрами; в большинстве случаев для осуществления их работы необходим дополнительный котранспорт хлора, а в некоторых случаях и противоположно направленный транспорт (контртранспорт) калия. Все это становится возможным благодаря тому, что транспорт моноаминов связан с работой натрий-калиевой АТФазы (аденозинтрифосфатазы) — фермента, который иногда называют «натриевым насосом». Натрий-калиевая АТФаза создает нисходящий градиент для натрия, непрерывно выкачивая его из нейрона (см. рис. 2.2, А).

Согласно недавно выдвинутой теории, транспортёр моноаминов из семейства SLC6 имеет участки связывания не только для моноаминов, но еще и для двух ионов натрия (см. рис. 2.2, А). Кроме того, эти транспортёры могут существовать в форме димеров, или двух копий, работающих совместно друг с другом. Однако способ их взаимодействия пока еще неясен и поэтому не проиллюстрирован на рисунках. На данном транспортёре существуют и другие, не определенные точно участки связывания лекарственных препаратов. Примером могут служить антидепрессанты, которые связываются с транспортёром и ингибируют обратный захват моноаминов, но при этом не связываются с участком для субстрата и не переносятся в нейрон. Данные участки называются *аллостерическими* (что в буквальном смысле означает «другой участок»).

При отсутствии натрия аффинность транспортёра моноаминов к своему моноаминовому субстрату является низкой, и, таким образом, не происходит связывания ни с натрием, ни с моноамином. Это продемонстрировано на примере серотонинового транспортёра (SERT) на рис. 2.2, А. На данном рисунке у некоторых транспортных «тележек» спущены шины, что указывает на отсутствие связывания с натрием, а также на отсутствие связывания серотонина с соответствующим участком связывания субстрата, поскольку при отсутствии натрия данный транспортёр имеет низкое сродство к серотонину. Аллостерический участок связывания антидепрессантов также пуст (передние сиденья на рис. 2.2, А). Однако в присутствии ионов натрия за счет связывания с ними шины «накачиваются» и серотонин

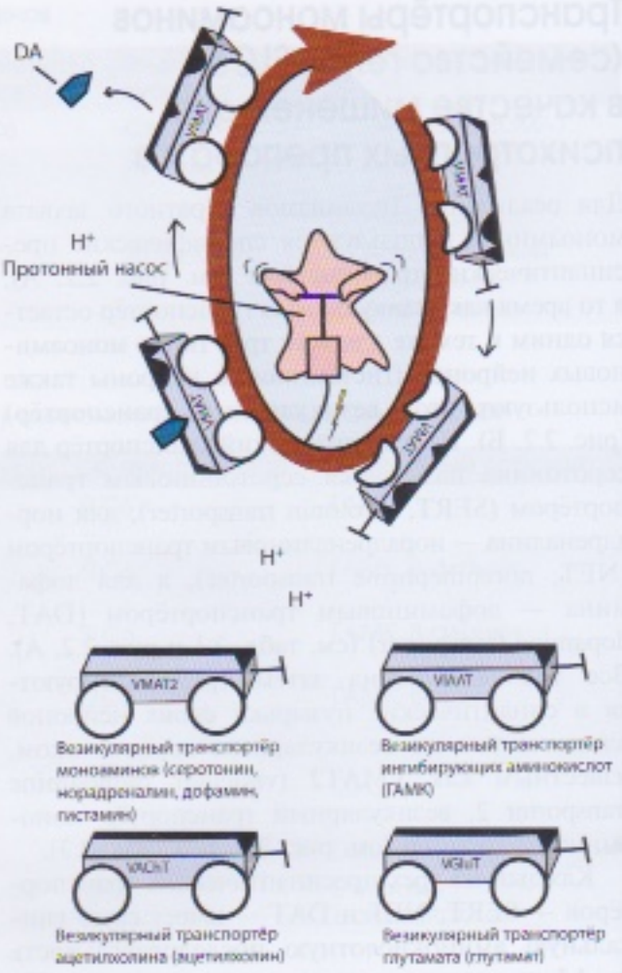


Рис. 2.2, Б. Везикулярные транспортёры. Везикулярные транспортёры упаковывают нейромедиаторы в синаптические пузырьки с помощью протонной аденозинтрифосфатазы (АТФазы), или протонного насоса. Протонный насос использует энергию для постоянного выкачивания положительно заряженных протонов из синаптического пузырька. Таким образом, нейромедиатор может транспортироваться внутрь синаптического пузырька, при этом заряд внутри пузырька остается постоянным. Примерами везикулярных транспортёров служат везикулярный транспортёр моноаминов (VMAT2, vesicular monoamine transporter 2), который транспортирует серотонин, норадреналин, дофамин и гистамин; везикулярный транспортёр ацетилхолина (VAChT, vesicular acetylcholine transporter), который транспортирует ацетилхолин; везикулярный транспортёр ингибирующих аминокислот (VIAAT, vesicular inhibitory amino acid transporter), который транспортирует ГАМК; и везикулярный транспортёр глутамата (VGluT, vesicular glutamate transporter), который транспортирует глутамат

также может связаться со своим субстратным участком на SERT. В таком случае происходит транспорт серотонина обратно в серотонинергический нейрон наряду с котранспортом натрия и хлора по градиенту концентрации в нейрон и контртранспортом калия из нейрона (рис. 2.2, А). Но если лекарственный

препарат связывается с ингибирующим аллостерическим участком на SERT, это снижает сродство серотонинового транспортёра SERT к его субстрату серотонину и предотвращает связывание с ним.

Почему это важно? Блокирование пресинаптического транспортёра моноаминов оказывает огромное влияние на нейротрансмиссию в любом синапсе, который использует данный нейромедиатор. Представленное на рис. 2.2, А нормальное возвращение нейромедиатора пресинаптическим транспортёром поддерживает определенную концентрацию данного нейромедиатора, предотвращая его накопление в синапсе. В норме после высвобождения из пресинаптического нейрона у нейромедиаторов есть время лишь для короткого танца на синаптических рецепторах. Вскоре вечеринка заканчивается, потому что моноамины возвращаются обратно в пресинаптический нейрон на своих транспортёрах (рис. 2.2, А). Если необходимо увеличить нормальную синаптическую активность данных нейромедиаторов или нормализовать их сниженную синаптическую активность, то достичь этого можно путем блокирования этих транспортёров. На первый взгляд это может показаться не очень важным. Тем не менее считается, что данное изменение в химической нейротрансмиссии (повышение синаптической активности моноаминов) лежит в основе клинических эффектов всех лекарственных препаратов, блокирующих транспортёры моноаминов. К числу данных препаратов относятся наиболее известные антидепрессанты и психостимуляторы. В частности, многие антидепрессанты повышают активность серотонина, норадреналина или обоих этих нейромедиаторов за счет воздействия на SERT и/или на NET. Некоторые антидепрессанты подобно психостимуляторам воздействуют на DAT. Кроме того, следует помнить, что многие антидепрессанты, блокирующие транспортёры моноаминов, являются также эффективными анксиолитиками, уменьшают нейропатическую боль, а также обладают другими дополнительными терапевтическими эффектами. Поэтому неудивительно, что препараты, блокирующие транспортёры моноаминов, являются одними из наиболее часто назначаемых психотропных препаратов. Фактически около трети назначаемых в настоящее время психотропных препаратов воздействуют на один или более из трех транспортёров моноаминов.

Другие транспортёры нейромедиаторов (семейства генов SLC6 и SLC1) в качестве мишеней для психотропных препаратов

Помимо трех транспортёров моноаминов, подробно обсуждаемых выше, существует еще несколько других транспортёров для различных нейромедиаторов или их предшественников. Имеется около дюжины таких дополнительных транспортёров, однако в клинической практике применяется лишь один психотропный препарат, который связывается с кем-либо из них. Существует пресинаптический транспортёр для холина — предшественника нейромедиатора ацетилхолина, но не известно ни об одном лекарственном средстве, которое воздействовало бы на него. Есть также несколько транспортёров для встречающегося повсеместно ингибирующего нейромедиатора ГАМК. Эти транспортёры известны как GAT1–4 (см. табл. 2.2). На сегодняшний день продолжаются дискуссии о том, где локализуются данные подтипы: в пресинаптических нейронах, соседней глии или даже в постсинаптических нейронах. Однако очевидно то, что ключевым пресинаптическим транспортёром ГАМК является транспортёр GAT1, который селективно блокируется антиконвульсантом под названием тиагабин, что приводит к увеличению синаптической концентрации ГАМК. Помимо противосудорожного эффекта, увеличение синаптической концентрации ГАМК может оказывать терапевтическое действие при тревоге, расстройствах сна и боли. Никакие другие ингибиторы данного транспортёра в клинической практике не применяются.

Наконец, существует множество транспортёров для двух аминокислот-нейромедиаторов — глицина и глутамата (см. табл. 2.2). Не существует применяемых в клинической практике лекарственных препаратов, о которых было бы известно, что они блокируют транспортёры глицина, однако несколько новых лекарственных средств с подобными свойствами проходят клинические испытания в качестве препаратов для лечения шизофрении. Транспортёры глицина наряду с транспортёрами холина и ГАМК имеют сходную структуру и являются членами одной семьи, к которой принадлежат транспортёры моноаминов (см. рис. 2.2, А, табл. 2.1 и 2.2). Тем не менее транспортёры глутамата относятся к отдельному семейству SLC1 и имеют уникальную структуру, а также несколько отличаются по функциям от транспортёров семейства SLC6 (табл. 2.2).

В частности, существует несколько транспортёров глутамата, известных как EAAT1–5 (см. табл. 2.2). Точная локализация этих транспортёров на пресинаптических нейронах, постсинаптических нейронах или глии до сих пор является предметом исследований, однако хорошо известно, что захват глутамата внутрь глии является ключевым механизмом возвращения глутамата для его повторного использования после высвобождения. Транспорт в глию приводит к превращению глутамата в глутамин, после чего последний входит в пресинаптический нейрон для обратного превращения в глутамат. Ни один лекарственный препарат, применяемый в клинической практике, не является блокатором транспортёров глутамата.

Существует разница между транспортом нейромедиаторов с помощью транспортёров, которые являются продуктами генов семейства SLC6, и транспортом глутамата с помощью транспортёров, происходящих от генов семейства SLC1. Эта разница заключается в том, что в ходе транспорта глутамата осуществляется котранспорт ионов натрия, в то время как ионы хлора не котранспортируются. Кроме того, в ходе транспорта глутамата почти всегда осуществляется контртранспорт калия, что не обязательно имеет место в случае работы транспортёров, являющихся продуктами генов семейства SLC6. Транспортёры глутамата могут работать совместно как тримеры, а не как димеры, в отличие от транспортёров, кодируемых генами из семейства SLC6. Функциональное значение этих различий остается невыясненным, однако оно может стать более очевидным, если будут разработаны клинически эффективные психотропные препараты, воздействующие на транспортёры глутамата. Поскольку чаще всего желаемым является ослабление, а не усиление нейротрансмиссии глутамата, перспектива применения транспортёров глутамата в качестве терапевтических мишеней в будущем также остается неясной.

Где же транспортёры для гистамина и нейропептидов?

Интересно, что не все нейромедиаторы регулируются транспортёрами обратного захвата. Нейромедиатор гистамин, по-видимому, не имеет пресинаптического транспортёра (хотя в синаптические пузырьки он переносится с помощью VMAT2, этот же транспортёр используют моноамины — см. рис. 2.2, Б). Таким образом, считается, что инактивация гистамина полностью обеспечивается ферментами. То же самое справедливо и в отношении нейропептидов: поскольку насосы обратного захвата и пресинаптические транспортёры для нейропептидов не были найдены, предполагается, что они отсутствуют для данного класса нейромедиаторов. Вероятно, инактивация нейропептидов осуществляется за счет диффузии, изоляции и ферментативного разрушения, а не с помощью пресинаптического транспорта. Вполне возможно, что в будущем будут обнаружены транспортёры для некоторых из этих нейромедиаторов, однако в настоящее время не существует известных пресинаптических транспортёров ни для гистамина, ни для нейропептидов.

Везикулярные транспортёры: подтипы и функция

Обсуждавшиеся ранее везикулярные транспортёры моноаминов (VMATs) кодируются генами из семейства SLC18. Они показаны на рис. 2.2, Б и перечислены в табл. 2.3. Везикулярный транспортёр ацетилхолина (VAChT, vesicular acetylcholine transporter) также кодируется геном из семейства SLC18. Везикулярный транспортёр ГАМК кодируется геном из семейства SLC32 и носит название VIAAT (vesicular inhibitory amino acid transporter, везикулярный транспортёр ингибирующих аминокислот; см. рис. 2.2, Б и табл. 2.3). Наконец, везикулярные транспортёры глутамата, называемые vGluT1–3 (vesicular glutamate transporters 1, 2 и 3), кодируются генами из семейства SLC17 и также показаны на рис. 2.2, Б и перечислены в табл. 2.3. Транспортёр SV2A — это малоизученный синаптический везикулярный транспортёр с двенадцатью трансмембранными доменами с невыясненным до сегодняшнего дня механизмом действия и субстратами; он расположен с внутренней стороны мембраны синаптических пузырьков и связывает антиконвульсант леветирацетам, что, вероятно, препятствует высвобождению нейромедиатора и тем самым приводит к редукции эпилептических припадков.

Каким образом нейромедиаторы попадают внутрь синаптических пузырьков? В случае везикулярных транспортёров сохранению нейромедиаторов способствует протонная АТФаза, известная как протонный насос, которая использует энергию для непрерывного выкачивания положительно заряженных протонов из синаптических пузырьков (см. рис. 2.2, Б). В результате нейромедиаторы могут быть сконцентрированы против градиента путем замены

положительного заряда выкачанных из синаптического пузырька протонов на их собственный положительный заряд внутри пузырька. Таким образом, нейромедиаторы являются не столько транспортированными, сколько «антипортированными», — то есть они движутся внутрь, в то время как протоны активно транспортируются вовне, при этом заряд внутри пузырька остается постоянным. Данная концепция представлена на рис. 2.2, Б на примере VMAT, транспортирующего дофамин в обмен на протоны. Совсем иначе выглядит ситуация, представленная на рис. 2.2, А, где транспортёр моноаминов на пресинаптической мембране котранспортирует моноамин вместе с ионами натрия и хлора с помощью натрий-калиевой АТФазы (натриевый насос), а не с помощью протонного насоса.

Везикулярные транспортёры (семейство генов SLC18) в качестве мишеней для психотропных препаратов

Везикулярные транспортёры ацетилхолина (кодируется геном семества SLC18), ГАМК (семейство генов SLC32) и глутамата (семейство генов SLC17) не являются мишенями ни для одного из лекарственных препаратов, применяемых для лечения людей. Тем не менее везикулярные транспортёры моноаминов (VMAT), кодируемые генами из семейства SLC18, особенно те, которые находятся в дофаминовых и норадреналиновых нейронах, являются потенциальными мишенями для нескольких препаратов, включая амфетамин, тетрабензаин и резерпин. Таким образом, амфетамин имеет две мишени: транспортёры моноаминов и VMAT. В отличие от него, другие психостимуляторы, такие как метилфенидат* и кокаин, нацелены только на транспортёры моноаминов, и действие их во многом схоже с действием антидепрессантов (см. главу 7).

Рецепторы, связанные с G-белком

Строение и функции

Другой важной мишенью психотропных препаратов является класс рецепторов, связанных с G-белками. Все эти рецепторы имеют по семь трансмембранных доменов — это означает, что они проходят сквозь мембрану семь раз (см. рис. 2.1). Каждый трансмембранный домен концентрируется вокруг центрального ядра, содержащего участок связывания с нейромедиатором. Лекарственные препараты могут взаимодействовать с данным участком связывания или с другими участками (аллостерические участки) на рецепторе. Такое взаимодействие может приводить к широкому диапазону изменений в работе рецептора вследствие имитации или блокирования (частично или полностью) функции нейромедиатора, которая обычно реализуется на этом рецепторе. Подобные действия лекарственных препаратов могут таким образом привести к изменениям последующих молекулярных событий, таких, например, как активация или инактивация фосфопротеинов, от чего будет зависеть то, какие ферменты, рецепторы или ионные каналы будут изменять свою работу вследствие нейротрансмиссии. Подобные действия лекарственных препаратов могут также оказывать влияние на то, какие именно гены будут экспрессироваться. Экспрессия генов в свою очередь определяет синтез белков. От того, какие белки будут синтезироваться, будет зависеть то, какие функции будут усиливаться — начиная с синаптогенеза, синтеза рецепторов и ферментов и заканчивая взаимодействиями с последующими нейронами, которые иннервируются нейроном с рецептором, связанным с G-белком.

То влияние, которое оказывают рецепторы, связанные с G-белком, на нейротрансмиссию, было подробно рассмотрено в главе 1, посвященной передаче сигнала и химической нейротрансмиссии. Чтобы понять, как лекарственные препараты, воздействующие на рецепторы, связанные с G-белком, изменяют передачу сигнала, исходящего с этих рецепторов, читателю следует сначала хорошо разобраться с функциями рецепторов, связанных с G-белком, и их ролью в передаче сигнала от конкретных нейромедиаторов (данная информация содержится в главе 1). Важно понимать это, потому что вызванные лекарственным препаратом изменения передачи сигнала от рецепторов, связанных с G-белком, могут оказывать существенное влияние на психопатологические симптомы. В действительности изменение работы рецепторов, связанных с G-белком, является наиболее распространенным механизмом действия психотропных препаратов, применяемых в клинической практике, в результате этого действия развиваются как терапевтические, так и побочные эффекты. Здесь мы рассмотрим, как различные лекарственные препараты стимулируют или блокируют данные рецепторы. В последующих

частях книги мы рассмотрим, как конкретные лекарственные препараты, воздействующие на конкретные рецепторы, связанные с G-белком, оказывают конкретное влияние на конкретные психические расстройства.

Рецепторы, связанные с G-белком, в качестве мишеней для психотропных препаратов

Рецепторы, связанные с G-белком, являются большим суперсемейством рецепторов, которые взаимодействуют со многими нейромедиаторами и многими психотропными препаратами (см. рис. 2.1, Б). Существует множество способов группирования данных рецепторов на подтипы. Пожалуй, наиболее важным для понимания является фармакологическое деление на подтипы, поскольку задача клинициста состоит в воздействии на конкретные рецепторы психотропными препаратами, применяемыми в клинической практике. Дело в том, что нейромедиатор взаимодействует со всеми подтипами своих рецепторов, в то время как многие лекарственные препараты более избирательны, чем сам нейромедиатор — они связываются лишь с определенными подтипами рецепторов, что и определяет фармакологический подтип последних. В этом контексте нейромедиатор можно рассматривать как универсальный ключ, открывающий любые двери, в то время как лекарственный препарат, взаимодействующий со специфическими фармакологическими подтипами рецепторов, является специфическим ключом, открывающим только одну дверь. Лекарственные препараты обладают множеством способов воздействия на фармакологические подтипы рецепторов, связанных с G-белком, в пределах спектра агонистической активности (рис. 2.3).

Отсутствие агониста

Говоря о спектре агонистической активности, важно понимать, что отсутствие агониста не обязательно означает, что в рецепторах, связанных с G-белком, ничего не происходит с передачей сигнала. Считается, что агонисты вызывают в рецепторах, связанных с G-белком, конформационные изменения, которые приводят к полной активации рецепторов и, следовательно, к полноценной передаче сигнала. При отсутствии агониста эти же конформационные изменения все еще могут возникать в некоторых рецепторных системах, однако с очень низкой частотой. Это явление называется *конститутивной активностью*. Конститутивная активность может присутствовать в большей степени в тех рецепторных системах и областях мозга, которые характеризуются высокой плотностью рецепторов. Таким образом, если интенсивность сигналов низка, но

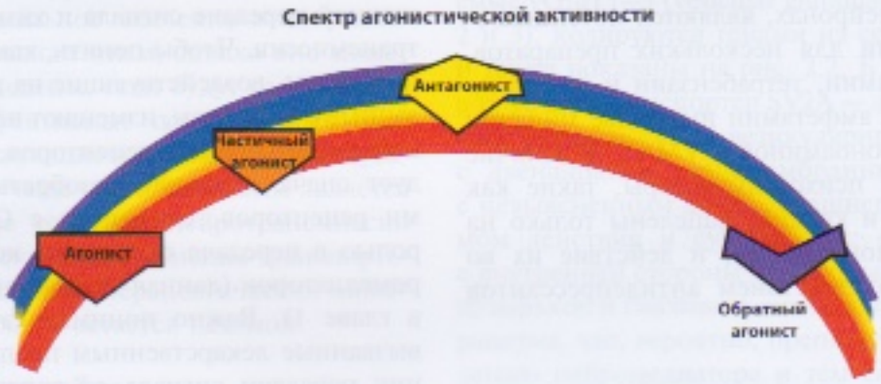


Рис. 2.3. Спектр агонистической активности. Здесь показан спектр агонистической активности (в русскоязычных источниках используются также термины «внутренняя агонистическая активность», «рецепторная эффективность» и «эффективность по отношению к рецептору». — *Примеч. ред.*). Нейромедиаторы естественного происхождения стимулируют рецепторы и являются агонистами. Некоторые лекарственные препараты тоже стимулируют рецепторы и, следовательно, также являются агонистами. А некоторые лекарственные средства стимулируют рецепторы в меньшей степени, чем естественные нейромедиаторы, поэтому их называют частичными агонистами или стабилизаторами. Распространено заблуждение, что антагонисты представляют собой противоположность агонистов, поскольку блокируют действия последних. Хотя антагонисты и предотвращают действия агонистов, они не обладают собственной активностью в отсутствие агониста. По этой причине антагонисты иногда называют «молчаливыми». А вот обратные агонисты действуют противоположно агонистам. То есть они не только блокируют агонистов, но также могут снизить активность ниже того исходного уровня, который отмечается при отсутствии агонистов. Таким образом, спектр агонистической активности включает в себя полных и частичных агонистов, а также «молчаливых» антагонистов и, наконец, обратных агонистов

Рис. 2.4. Конститутивная активность. Отсутствие агониста не равнозначно отсутствию активности в рецепторах, связанных с G-белком. При отсутствии агониста конформация рецептора такова, что низкий уровень активности все же поддерживается, подобная активность называется конститутивной. Таким образом, передача сигнала все еще происходит, но с низкой частотой. То, будет ли конститутивная активность приводить к выявляемой передаче сигнала, зависит от плотности рецепторов в данной области головного мозга

при этом сигналы исходят от большого количества рецепторов, то становится возможным возникновение такого выходного сигнала, который удается определить. Это продемонстрировано на рис. 2.4 в виде сигнала небольшой интенсивности, но не полного его отсутствия.

Агонисты

Агонист вызывает конформационные изменения в рецепторе, связанном с G-белком, что приводит к синтезу вторичного мессенджера с максимально возможной интенсивностью (имеется в виду действие *полного агониста*). Полный агонист — это обычно сам нейромедиатор, хотя некоторые лекарственные препараты могут действовать аналогичным образом. С точки зрения химической нейротрансмиссии это означает, что полноценный поток последующих каскадов передачи сигнала запускается полным агонистом (рис. 2.5). Таким образом, нижележащие белки этих каскадов максимально фосфорилируются и воздействие, оказываемое на гены, также максимально. Утрата нейромедиатором агонистического действия на рецепторы, связанные с G-белком, вследствие нарушенной по любой причине нейротрансмиссии может приводить к прекращению этого мощного нисходящего химического марша. Таким образом, агонисты, которые восстанавливают это естественное действие, будут потенциально полезны в тех случаях, когда ослабленная передача сигнала приводит к нежелательным симптомам.

Существует два основных способа стимуляции рецепторов, связанных с G-белком, за счет действия полного агониста. Первый способ заключается в том, что некоторые препараты *непосредственно* связываются с участком для нейромедиатора и вызывают такой же поток передачи сигнала, что и полный агонист (табл. 2.4). Такие лекарственные препараты являются агонистами прямого действия. Второй способ состоит в том, что многие препараты могут действовать *косвенно*, повышая концентрацию нейромедиаторов, являющихся полными агонистами (табл. 2.5). Так происходит, когда механизмы инактивации нейромедиатора заблокированы. Наиболее яркие примеры действия косвенных полных агонистов уже упоминались выше — речь идет об ингибировании транспортёров моноаминов SERT, NET и DAT, а также транспортёра ГАМК, который называется GAT1. Другой способ достижения косвенного полного агонизма состоит в блокировании ферментативного разрушения нейромедиаторов (табл. 2.5). Двумя примерами данного явления служат ингибирование ферментов моноаминоксидазы (МАО) и ацетилхолинэстеразы.

Антагонисты

С другой стороны, действие полного агониста и максимальная активация каскада передачи сигнала не всегда желательны, например в случаях чрезмерной стимуляции нейромедиаторами. В подобных случаях желательным может

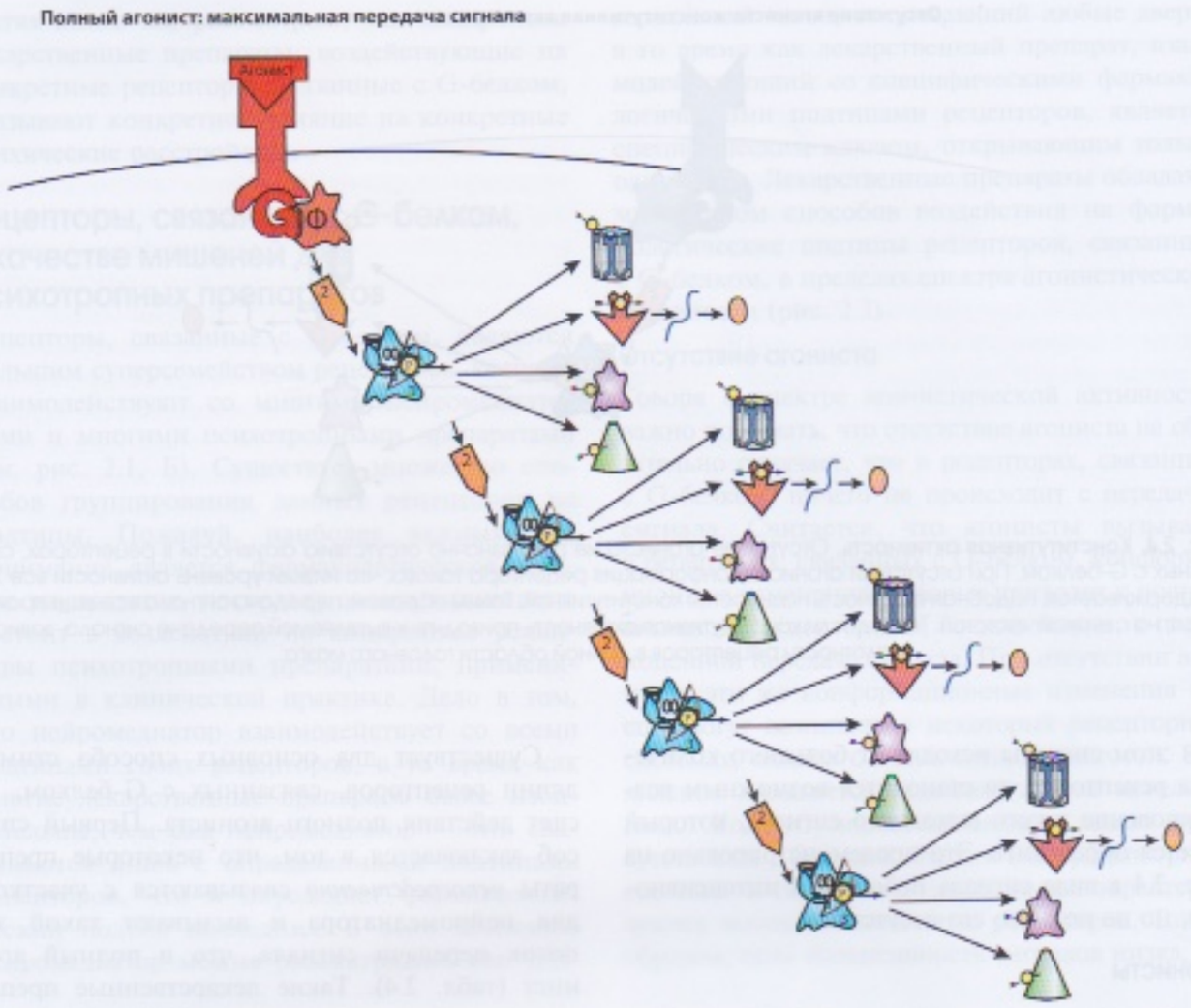


Рис. 2.5. Полный агонист: максимальная передача сигнала. Когда полный агонист связывается с рецептором, связанным с G-белком, возникают конформационные изменения, которые приводят к максимальной передаче сигнала. Таким образом, все последующие эффекты передачи сигнала, такие как фосфорилирование белков и активация генов, происходят с максимальной интенсивностью

быть блокирование действия нейромедиатора-агониста. Так действуют антагонисты. Антагонисты вызывают конформационные изменения в рецепторах, связанных с G-белком, которые не приводят к изменениям в передаче сигнала, а также не изменяют конститутивную активность, которая может иметь место при отсутствии агониста (сравните рис. 2.4 и 2.6). Таким образом, истинные антагонисты являются «нейтральными», а поскольку они не обладают своим собственным действием, их также называют «молчаливыми».

В клинической практике применяется намного больше антагонистов рецепторов, связанных с G-белком, чем полных агонистов прямого действия (см. табл. 2.4). Антагонисты хорошо известны не только в качестве медиаторов терапевтических эффектов при психических расстройствах, но и как причина нежелательных побочных эффектов (см. табл. 2.4). Некоторые из них могут оказаться обратными агонистами (см. ниже), но большинство антагонистов, используемых в клинической практике — это просто антагонисты.

Антагонисты блокируют действия всего, что лежит в пределах спектра агонистической активности (рис. 2.3). В присутствии агониста, антагонист будет блокировать действия этого агониста, но не будет производить собственных действий (рис. 2.6). Антагонист просто возвращает конформацию обратно в то же состояние, которое было до появления агониста (рис. 2.4). Интересно, что антагонист будет также блокировать действия частичного агониста. Полагают,

Таблица 2.4. Ключевые рецепторы, связанные с G-белком, являющиеся непосредственными мишенями для психотропных препаратов

Нейромедиатор	Рецептор, связанный с G-белком, и фармакологический подтип, являющийся непосредственной мишенью	Фармакологическое действие	Класс препаратов	Терапевтическое действие
Дофамин	D_2	Антагонист или частичный агонист	Традиционные антипсихотики; атипичные антипсихотики	Антипсихотическое; антиманиакальное
Серотонин	$5HT_{2A}$	Антагонист или обратный агонист	Атипичные антипсихотики	Меньшие побочные эффекты со стороны двигательной сферы; возможная стабилизация настроения и антидепрессивное действие при биполярном расстройстве
			Антидепрессанты, снотворные	Улучшения настроения и сна
	$5HT_{1A}$ $5HT_{1B/D}$ $5HT_{2C}$ $5HT_6$ $5HT_7$	Антагонист или частичный агонист	Атипичные антипсихотики	Неизвестные вторичные действия на рецептор, возможно, способствуют эффективности и переносимости
	$5HT_{1A}$	Частичный агонист	Анксиолитики	Анксиолитическое; усиление антидепрессивного действия
Норадреналин	α_2	Антагонист	Антидепрессанты	Антидепрессивное
		Агонист	Антигипертензивные препараты	Улучшение когнитивных функций и нарушений поведения при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)
	α_1	Антагонист	Многие антипсихотики и антидепрессанты	Побочные эффекты в виде ортостатической гипотензии и, возможно, седации
ГАМК	$ГАМК_B$	Агонист	Гамма-гидроксибутират/натрия оксибутират	Каталепсия; нарколепсия; возможное увеличение продолжительности медленного сна и уменьшение боли
Мелатонин	MT_1	Агонист	Снотворные	Улучшение сна
	MT_2	Агонист	Снотворные	Улучшение сна
Гистамин	H_1	Антагонист	Многие антипсихотики и антидепрессанты, некоторые анксиолитики	Терапевтические эффекты при тревоге и инсомнии; побочные эффекты седации и увеличения массы тела
Ацетилхолин	M_1	Антагонист	Многие антипсихотики и антидепрессанты	Побочные эффекты в виде нарушений памяти, седации, сухости во рту, нечеткости зрения, запоров, задержки мочи
	M_3/M_5	Антагонист	Некоторые атипичные антипсихотики	Могут способствовать развитию метаболических нарушений (дислипидемия и диабет)

5HT (5-hydroxytryptamine) — 5-гидрокситриптамин (серотонин).

Таблица 2.5. Ключевые рецепторы, связанные с G-белком, на которые психотропные препараты воздействуют непрямым путем

Нейромедиатор	Рецептор, связанный с G-белком, и фармакологический подтип, на который непрямым путем воздействуют препараты	Фармакологическое действие	Класс препаратов	Терапевтическое действие
Дофамин	D_1 и D_2 (возможно D_3 и D_4)	Агонист, действующий посредством усиления воздействия дофамина на все дофаминовые рецепторы	Стимуляторы (воздействие на транспортёры дофамина и/или на везикулярные транспортёры, DAT и/или VMAT2)	Улучшение состояния при СДВГ
			Антидепрессанты (воздействие на транспортёры дофамина и/или норадреналина, DAT и/или NET)	Антидепрессивное; СДВГ
			Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) (снижение метаболизма дофамина)	Антидепрессивное
Серотонин	$5HT_{1A}$ (пресинаптические соматодендритные ауторецепторы)	Агонист, действующий посредством усиления воздействия серотонина на все серотониновые рецепторы	Антидепрессанты (воздействие на транспортёры серотонина SERT)	Антидепрессивное; противотревожное
	Постсинаптические рецепторы $5HT_{2A}$; возможно, постсинаптические рецепторы $5HT_{1A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_6$, $5HT_7$		ИМАО (снижение метаболизма серотонина)	Антидепрессивное
Норадреналин	Постсинаптические рецепторы β_2; возможно, пресинаптические и постсинаптические рецепторы α_2	Агонист, действующий посредством усиления воздействия норадреналина на все норадреналиновые рецепторы	Антидепрессанты; при нейропатической боли воздействие на транспортёр норадреналина (NET)	Антидепрессивное; улучшение при СДВГ; анальгетическое при хронической боли (при сочетании с ингибированием SERT)
			ИМАО (снижение метаболизма норадреналина)	Антидепрессивное
ГАМК	$ГАМК_A$ и $ГАМК_B$	Агонист, действующий посредством усиления воздействия ГАМК на все рецепторы ГАМК	Антиконвульсанты (воздействие на транспортёр ГАМК GAT1)	Противосудорожное; возможно, анксиолитическое, анальгетическое при хронической боли, увеличение продолжительности медленного сна
Ацетилхолин	M_1 (возможно, M_2–M_5)	Агонист, действующий посредством усиления воздействия ацетилхолина на все ацетилхолиновые рецепторы	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (снижение метаболизма ацетилхолина)	Замедление прогрессирования болезни Альцгеймера

DAT (dopamine transporter) — транспортёр дофамина; МАО — моноаминоксидаза; NET (norepinephrine transporter) — транспортёр норадреналина; SERT (serotonin transporter) — транспортёр серотонина; VMAT (vesicular monoamine transporter) — везикулярный транспортёр моноаминов.

Рис. 2.6. «Молчаливый» антагонист. Антагонист блокирует связывание агонистов (полных и частичных) с рецепторами, связанными с G-белком, что предотвращает максимальную передачу сигнала и возвращает рецепторы в конформационное состояние, которое было при отсутствии агониста. Антагонисты также прекращают действия обратных агонистов, блокируя их связывание и возвращая рецептор в исходную конформацию. Антагонисты не оказывают никакого влияния на передачу сигнала при отсутствии агониста

что частичные агонисты вызывают конформационные изменения в рецепторе, связанном с G-белком, которые являются промежуточными между изменениями, вызванными полным агонистом и базовой конформацией рецептора при отсутствии агониста (рис. 2.7 и 2.8). Антагонист прекращает действие частичного агониста, возвращая рецептор, связанный с G-белком, к прежней конформации (рис. 2.6), которая имела место до связывания с агонистом (см. рис. 2.4). Наконец, антагонист прекращает действие обратного агониста. Считается, что обратные агонисты вызывают такие конформационные изменения рецептора, которые приводят к его полной инактивации и даже ликвидируют его базовую конститутивную активность (рис. 2.9). Антагонист возвращает рецептор к его исходному состоянию, обеспечивая конститутивную активность (см. рис. 2.6), которая свойственна рецептору при отсутствии нейромедиатора-агониста (см. рис. 2.4).

Легко заметить, что истинные антагонисты сами по себе не обладают активностью, и потому их иногда называют молчаливыми. При любом из конформационных измнений рецептора, связанного с G-белком, которое вызвано лекарственными препаратами (рис. 2.3 и 2.10), «молчаливые» антагонисты возвращают этот рецептор к прежнему состоянию (см. рис. 2.6), то есть в ту конформацию, которая имеет место при отсутствии агониста (см. рис. 2.4).

Частичные агонисты

Можно вызвать также передачу сигнала, который будет более сильным, чем при воздействии антагониста, но более слабым, чем в случае действия полного агониста. Незначительное снижение сигнала — несколько ниже уровня полного агониста, но не до нулевого уровня, — является свойством частичного агониста (см. рис. 2.7). Данное действие также можно рассматривать как повышение интенсивности сигнала — несколько выше уровня «молчаливых» антагонистов, но не до уровня полного агониста. Степень близости определенного частичного агониста к полному агонисту или к «молчаливому» антагонисту на спектре агонистической активности будет определять влияние частичного агониста на последующую передачу сигнала.

Величина этой желаемой «частичности» между агонистом и антагонистом, то есть место, которое частичный агонист должен занять на спектре агонистической активности, является предметом дискуссий и выясняется методом проб и ошибок. Идеальное терапевтическое средство может вызывать такую передачу сигнала от рецепторов, связанных с G-белком, которая по интенсивности будет не слишком сильной и не слишком слабой, а «в самый раз». Такое решение иногда называют решением Златовласки (героиня сказки «Златовласка и три медведя»; этой девочке в доме у медведей почти все вещи кажутся неподходящими, к примеру,

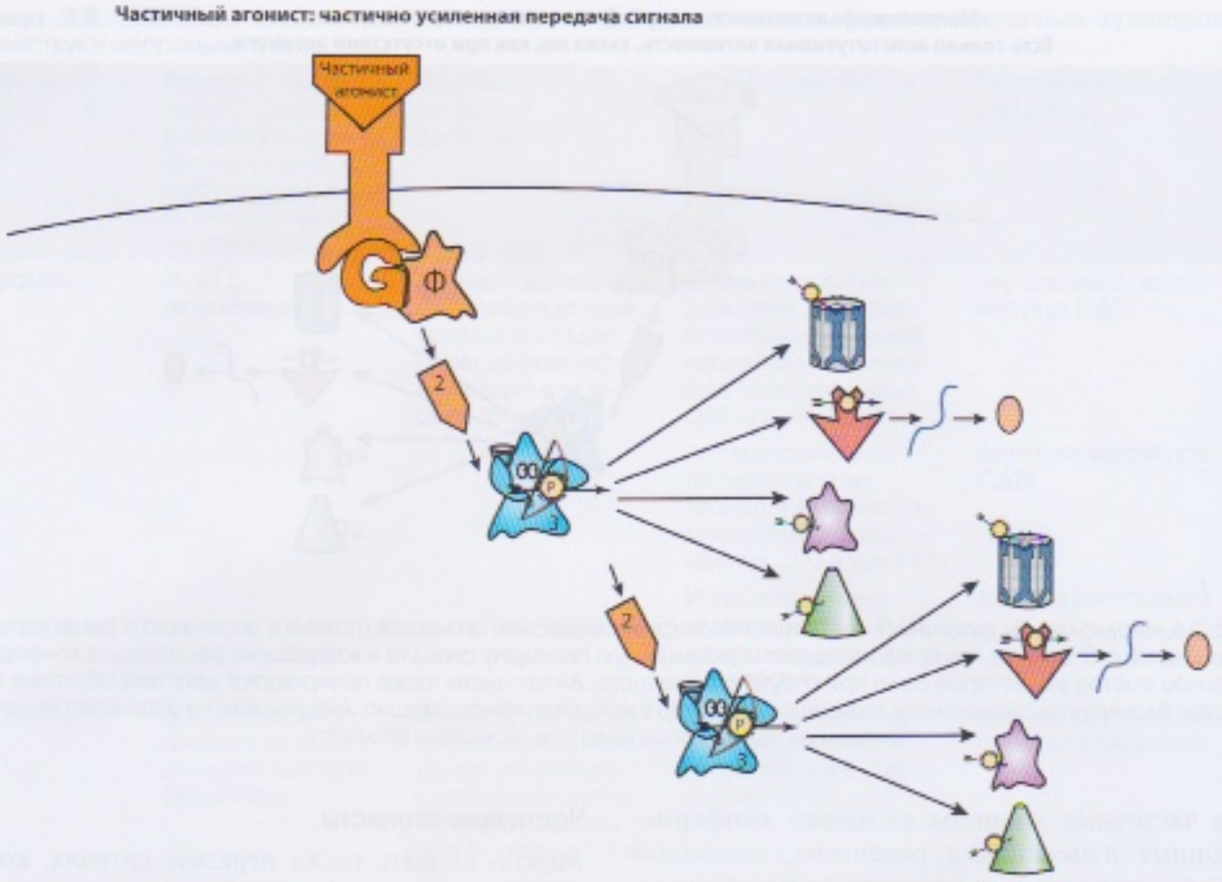


Рис. 2.7. Частичный агонист. Частичные агонисты стимулируют рецепторы, связанные с G-белком, что приводит к усилению передачи сигнала. Но в отличие от полных агонистов их воздействие не приводит к максимальной интенсивности передачи сигнала. Таким образом, при отсутствии полного агониста частичные агонисты усиливают передачу сигнала. Однако в присутствии полного агониста частичный агонист фактически будет снижать интенсивность последующих сигналов. По этой причине частичные агонисты иногда называют стабилизаторами

одна кровать слишком большая, другая — слишком маленькая, и только третья оказывается «в самый раз». — *Примеч. ред.*). Такое идеальное состояние может меняться от одной клинической ситуации к другой, в зависимости от желаемого соотношения между полным агонизмом и «молчаливым» антагонизмом.

В случаях нестабильной нейротрансмиссии в головном мозге, например, при рассогласованности пирамидных нейронов в префронтальной коре, может возникнуть необходимость найти подходящее состояние передачи сигнала. Необходимо стабилизировать выходной сигнал от рецепторов, связанных с G-белком, таким образом, чтобы последующие действия по своей интенсивности были не слишком сильными, но при этом и не слишком слабыми. По этой причине частичные агонисты также называют стабилизаторами, поскольку теоретически они способны найти стабильное решение между двумя крайностями: слишком сильным действием полного агониста и полным отсутствием агонистического действия (см. рис. 2.7).

Поскольку частичные агонисты оказывают меньшее влияние, чем полные агонисты, их также иногда называют слабыми, подразумевая, что частичный агонизм означает частичную клиническую эффективность. В некоторых случаях это действительно возможно. Однако намного сложнее понять потенциальное стабилизирующее и «настраивающее» действие данного класса терапевтических средств и не использовать в отношении всего класса те термины, которые применимы к клиническому действию лишь некоторых отдельных лекарственных препаратов. В клинической практике применяется лишь несколько частичных агонистов (см. табл. 2.4), но многие препараты из этой группы находятся на стадии клинических исследований.

Свет и тьма как аналогия для частичных агонистов

Изначально считалось, что нейромедиатор может воздействовать на рецепторы только как выключатель света: определенные явления «включаются» в присутствии нейромедиатора

Рис. 2.8. Спектр агонистической активности: реостат. Подходящей аналогией для спектра агонистической активности является свет, контролируемый реостатом. Свет будет самым ярким после того, как полный агонист включит его на полную мощь (А). Частичный агонист будет действовать так же, как и чистый агонист, включая свет, но лишь частично, в соответствии с уровнем, предварительно заданным в реостате частичного агониста (Б). Если же свет уже включен, то частичный агонист будет делать его тусклым, действуя при этом как чистый антагонист. При отсутствии полного или частичного агониста ситуация аналогична полному выключению света (В)

и «выключаются» при его отсутствии. Теперь известно, что многие рецепторы, в том числе семейство рецепторов, связанных с G-белком, функционируют скорее как реостат. То есть полный агонист будет включать свет на полную мощь (рис. 2.8, А), тогда как частичный агонист включит свет лишь частично (рис. 2.8, Б). Если же нет ни полного агониста, ни частичного агониста, то в комнате будет темно (рис. 2.8, В).

Каждый частичный агонист имеет заданную для его молекулы степень воздействия. Иными словами, он не сможет сделать свет ярче положенного, даже при повышении дозы. Независимо от количества частичного агониста свет будет одинаковой яркости. Представители группы частичных агонистов будут отличаться друг от друга по степени воздействия, так что теоретически все степени яркости света в диапазоне от «выключено» до «включено» могут быть охвачены частичными агонистами. Но каждый частичный агонист дает свой собственный уникальный уровень яркости света.

В случае частичных агонистов интересно то, что в зависимости от количества присутствующего нейромедиатора (полный агонист) они могут выступать в качестве чистых агонистов либо в качестве чистых антагонистов. Так, когда отсутствует нейромедиатор, являющийся полным агонистом, частичный агонист будет выступать в роли чистого агониста. То есть в исходном состоянии покоя частичный агонист инициирует некоторое усиление каскада передачи сигнала от системы вторичных мессенджеров, связанной с G-белком. Однако в присутствии нейромедиатора, являющегося полным агонистом, этот же частичный агонист станет чистым антагонистом: он будет уменьшать мощность выходного сигнала, но не до нулевого уровня. Таким образом, частичный агонист может одновременно *повышать* ослабленную активность нейромедиаторов и *блокировать* их чрезмерную активность, что является еще одной причиной, по которой частичные агонисты называют стабилизаторами.

Возвратимся к аналогии с выключателем света: когда агониста нет, в комнате будет темно и переключатель будет находиться в выключенном режиме (см. рис. 2.8, В). Комната будет ярко освещена в случае высокой концентрации полного агониста, а переключатель света будет находиться во включенном режиме (см. рис. 2.8, А). Привнесение частичного агониста в темную комнату, где нет нейромедиатора, являющегося полным агонистом, включит свет, но лишь до того уровня яркости, на котором частичный агонист работает как реостат (см. рис. 2.8, Б). Если рассматривать темную комнату в качестве отправной точки, то частичный агонист действует здесь так же, как чистый агонист. С другой стороны, добавление частичного агониста в полностью освещенную комнату будет приводить к приглушению света до уровня более низкой яркости, на котором работает реостат (см. рис. 2.8, Б). По отношению к полностью освещенной ком-

нате это эффект чистого антагониста. Таким образом, после добавления частичного агониста в темную и ярко освещенную комнаты они обе будут освещены в одинаковой степени. Степень яркости соответствует частичному включению, заданному свойствами частичного агониста. Однако в темной комнате частичный агонист выступал в качестве чистого агониста, в то время как в ярко освещенной комнате частичный агонист выступал в качестве чистого антагониста.

Агонист и антагонист в одной и той же молекуле — это достаточно новый подход в отношении лекарственных препаратов. На основе этой модели возникли предложения использовать частичные агонисты не только при лечении состояний, связанных с предполагаемым дефицитом полного агониста, но и при лечении состояний, связанных с его избытком. С помощью частичного агониста можно лечить даже такие состояния, при которых отмечается одновременно как избыток, так и недостаток активности нейромедиатора.

Обратные агонисты

Обратные агонисты представляют собой нечто большее, чем просто антагонисты, они не являются ни нейтральными, ни «молчаливыми». Считается, что обратные агонисты вызывают такие конформационные изменения в рецепторе, связанном с G-белком, которые делают его полностью неактивным (рис. 2.9). Таким образом, данная конформация вызывает функциональное снижение интенсивности передачи сигнала (см. рис. 2.9), уровень которой становится даже меньшим, чем при отсутствии агониста (см. рис. 2.4) или при наличии «молчаливого» антагониста (см. рис. 2.6). В результате действия обратного агониста прекращается даже конститутивная активность рецепторной системы, связанной с G-белком. Конечно, если данная рецепторная система не имеет конститутивной активности, например в тех случаях, когда плотность рецепторов очень мала, то снижение активности не наступит и обратный агонист будет проявлять себя как антагонист.

Рис. 2.9. Обратный агонист. Обратные агонисты вызывают конформационные изменения в рецепторах, связанных с G-белком, которые делают их инактивированными. Это приводит к ослабленной передаче сигнала, уровень которой ниже не только чем при наличии агониста, но и по сравнению с отсутствием агониста или действием антагониста. Степень влияния обратного агониста зависит от плотности рецепторов в данной области мозга. Если плотность рецепторов низка настолько, что конститутивная активность не приводит к определяемой передаче сигнала, то снижение конститутивной активности не будет иметь какого-либо ощутимого эффекта

Поэтому действие обратных агонистов во многих отношениях *противоположно* действию агонистов. Если агонист усиливает передачу сигнала по сравнению с исходным уровнем, то обратный агонист снижает ее даже ниже исходного уровня. В отличие от агонистов и антагонистов, *обратный агонист* не усиливает передачу сигнала, как это делает агонист (см. рис. 2.5), а также не препятствует усилению передачи сигнала агонистом, как это делает антагонист (см. рис. 2.6). Связываясь с рецептором, обратный агонист осуществляет противоположное агонисту действие — он вызывает в рецепторе *снижение* исходного уровня передачи сигнала (см. рис. 2.9). С клинической точки зрения неясно, каковы значимые различия между обратным агонистом и «молчаливым» антагонистом. На самом деле может оказаться, что некоторые лекарственные препараты, которые долгое время считались «молчаливыми» антагонистами, в некоторых областях мозга могут действовать как обратные агонисты. Таким образом, предположение о том, что обратный агонист можно клинически отличить от «молчаливого» антагониста, еще предстоит доказать. А пока обратные агонисты остаются интересной фармакологической концепцией.

Подводя итог, следует сказать, что действие рецепторов, связанных с G-белком, осуществляется в пределах спектра агонистической активности, а лекарственные препараты, способные вызывать конформационные изменения в данных рецепторах, могут создавать любое из состояний — от полного или частичного агонизма до «молчаливого» антагонизма или обратного агонизма (рис. 2.10). Если рассматривать передачу сигнала в пределах этого спектра агонистической активности (см. рис. 2.10), то становится легко понять, почему лекарственные препараты в каждой точке данного спектра так сильно отличаются друг от друга и почему их клинические эффекты настолько различны.

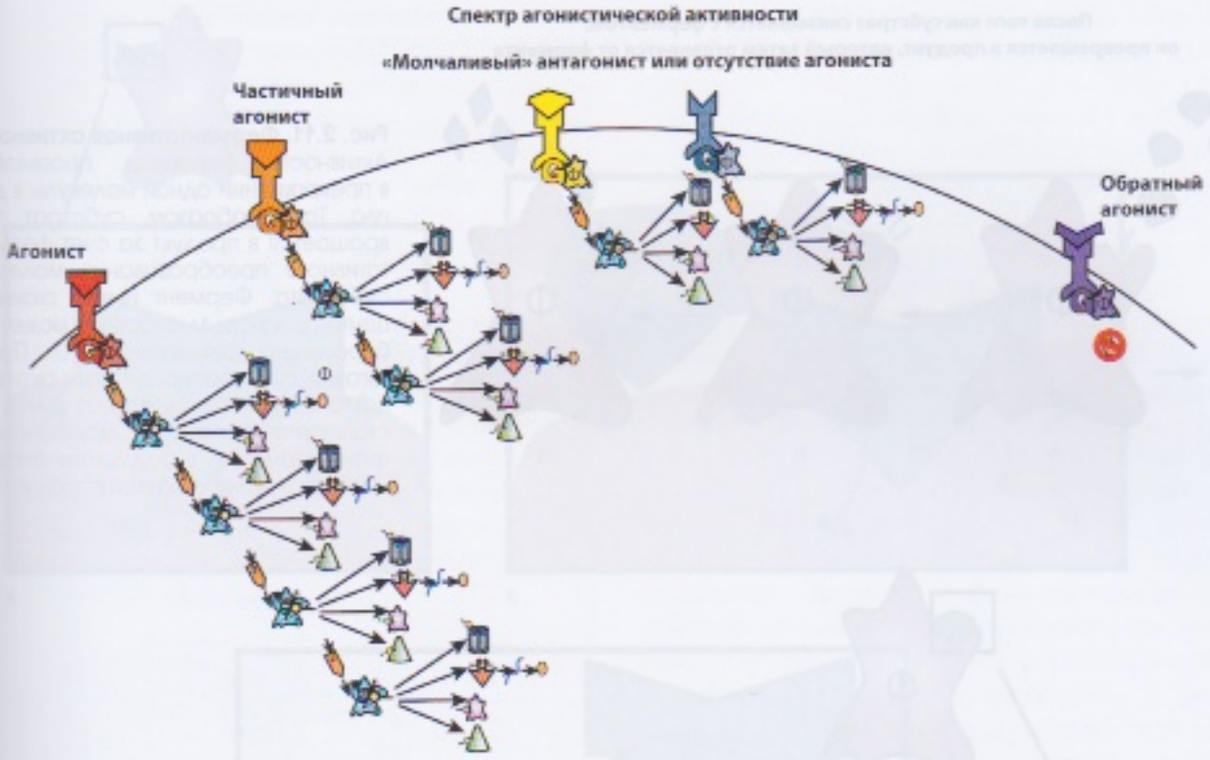


Рис. 2.10. Спектр агонистической активности. Этот рисунок дает обобщенное представление об эффектах, развивающихся в пределах спектра агонистической активности. Полные агонисты вызывают максимальную интенсивность передачи сигнала. Частичные агонисты усиливают передачу сигнала по сравнению с таковой при отсутствии агониста, но ослабляют ее в сравнении с действием полного агониста. Антагонисты сохраняют конститутивную активность и, таким образом, при отсутствии агониста сами по себе не реализуют никаких эффектов; в присутствии же агониста антагонисты приводят к ослаблению передачи сигнала. Обратные агонисты являются функциональной противоположностью агонистов, они фактически ослабляют передачу сигнала ниже того уровня, который отмечается при отсутствии агониста

Ферменты в качестве мишеней для психотропных препаратов

Ферменты принимают участие во многих процессах, составляющих химическую нейротрансмиссию, что подробно обсуждалось в главе 1 при рассмотрении передачи сигнала. Каждый фермент теоретически представляет собой мишень для лекарственного препарата, действующего в качестве ингибитора фермента. Однако в реальности ингибиторами ферментов является лишь небольшая часть психотропных препаратов, применяемых в клинической практике.

Действие фермента обеспечивает превращение одной молекулы в другую, а именно субстрата в продукт (см. рис. 2.11). Для каждого фермента субстраты и продукты являются специфическими. Субстрат (см. рис. 2.11, А) связывается с активным центром фермента (см. рис. 2.11, Б) и отсоединяется от него, будучи уже полностью измененной молекулой, называемой продуктом (см. рис. 2.11, В). Ингибиторы ферментов также уникальны и избирательны для каждого отдельного фермента. В присутствии ингибитора фермент не может связываться со своими субстратами. Связывание ингибитора с ферментом может быть необратимым (рис. 2.12) либо обратимым (рис. 2.13).

Когда необратимый ингибитор связывается с ферментом, он не может быть замещен субстратом; то есть ингибитор связывается необратимо (см. рис. 2.12). На рисунке это продемонстрировано в виде приковывания цепями (см. рис. 2.12, А), которые субстрат не может разрезать своими ножницами (см. рис. 2.12, Б). Необратимые ингибиторы ферментов иногда называют «ингибиторами-убийцами», поскольку они ковалентно и необратимо связываются с ферментом, постоянно ингибируя его и навсегда лишая функциональной активности, то есть, по существу, они его «убивают» (см. рис. 2.12). В таком случае ферментативная активность восстановится лишь после того, как будут синтезированы новые молекулы фермента.

А вот с обратимыми ингибиторами субстраты могут конкурировать за связывание с ферментами и, соответственно, смещать их с ферментов (см. рис. 2.13). Выиграет субстрат или победит ингибитор? Это зависит от того, кто из них

Рис. 2.11. Ферментативная активность. Активность фермента проявляется в превращении одной молекулы в другую. Таким образом, субстрат превращается в продукт за счет ферментативного преобразования молекулы субстрата. Фермент имеет активный центр, с которым субстрат может избирательно связываться (А). После того как субстрат найдет этот активный центр фермента и свяжется с ним (Б), становится возможной молекулярная трансформация, в результате которой субстрат превращается в продукт (В)

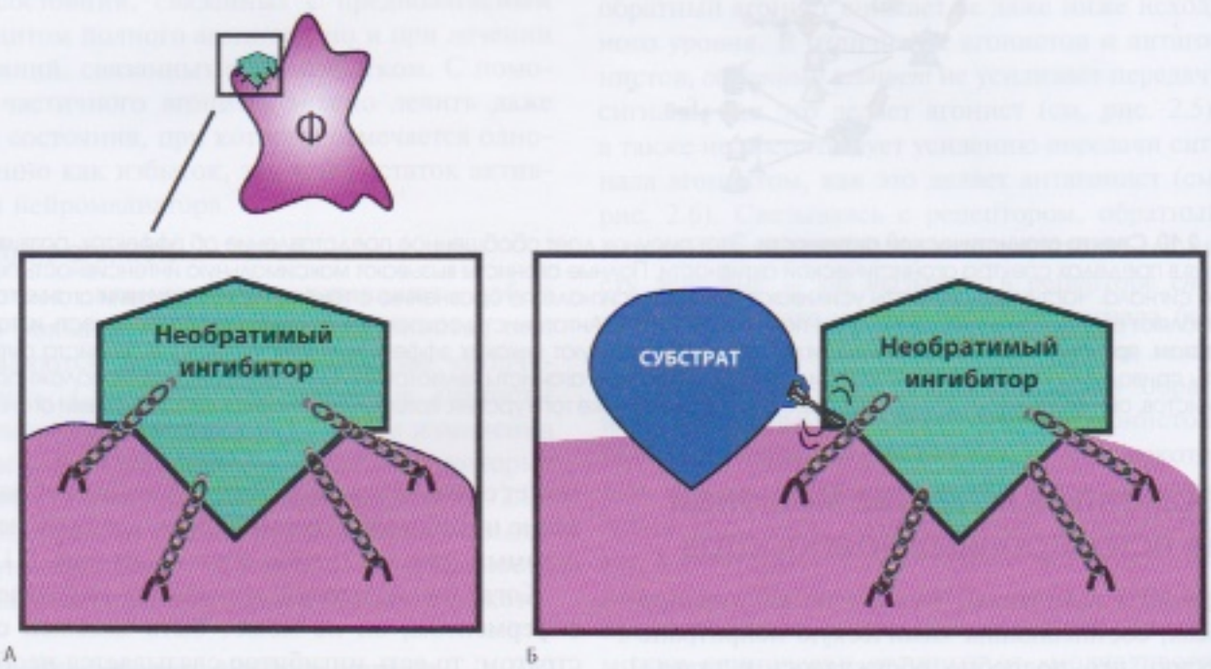


Рис. 2.12. Необратимые ингибиторы ферментов. Некоторые препараты являются ингибиторами ферментов. На рисунке необратимый ингибитор показан прикованным цепями к ферменту (А). Конкурентный субстрат не может сместить необратимый ингибитор с фермента, что показано в виде его неудачной попытки разрезать цепи ингибитора ножницами (Б). Связывание настолько прочно, что подобные необратимые ингибиторы ферментов иногда называют «ингибиторами-убийцами», поскольку после связывания с необратимым ингибитором фермент фактически оказывается убитым. Ферментативная активность не может быть восстановлена до тех пор, пока другая молекула фермента не будет синтезирована благодаря ДНК клетки

имеет большее сродство к ферменту и/или присутствует в более высокой концентрации. Такое связывание называется «обратимым». Обратимое ингибирование фермента показано в виде связывания шнурками (см. рис. 2.13, А), которые субстрат может разрезать своими ножницами (см. рис. 2.13, Б) и сместить ингибитор. После этого субстрат сам связывается с ферментом с помощью своих шнурков (см. рис. 2.13, В).

Эти концепции потенциально применимы к любой ферментной системе. Существует несколько ферментов, которые вовлечены в нейротрансмиссию, в том числе в синтез и разрушение нейромедиаторов, а также в саму передачу сигнала. Известны только три фермента, которые являются мишенями для психотропных препаратов, применяемых в настоящее время в клинической практике, а именно моноаминоксидаза (МАО),

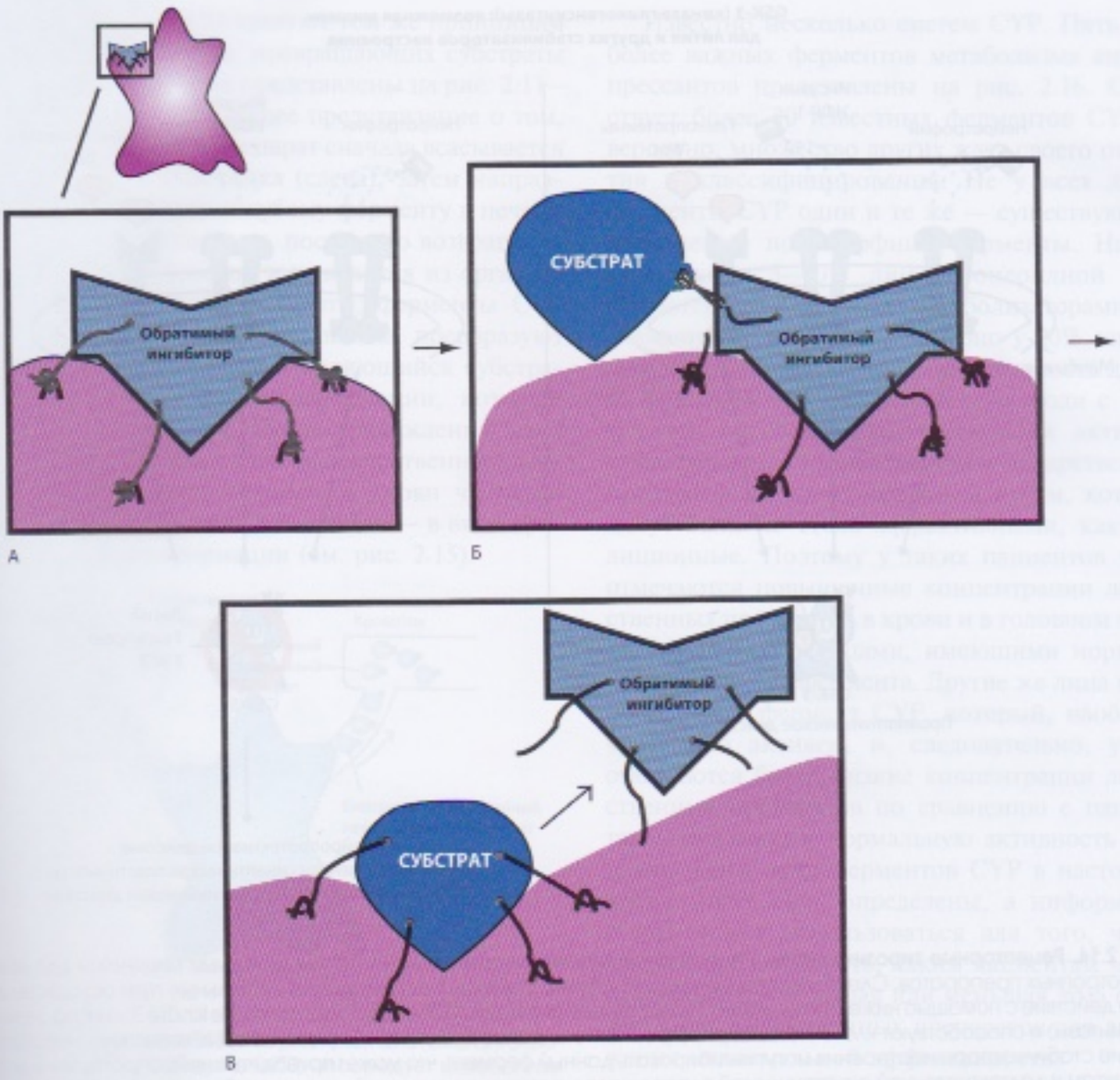


Рис. 2.13. Обратимые ингибиторы ферментов. Другие препараты являются обратимыми ингибиторами ферментов, здесь они показаны связанными шнурками с ферментом (А). Субстрат может конкурировать с обратимым ингибитором за место на том же ферменте. Молекулярные свойства субстрата таковы, что он может освободиться от обратимого ингибитора. На рисунке это продемонстрировано в виде разрезания шнурков, связывающих обратимый ингибитор с ферментом (Б). В результате этого ингибитор отсоединяется от фермента и его место занимает субстрат (В). В связи с наличием подобной способности у субстрата ингибирование называется обратимым

ацетилхолинэстераза и киназа гликогенсинтазы (GSK, glycogen synthase kinase). Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) рассматриваются более подробно в главе 7 об антидепрессантах, ингибиторы ацетилхолинэстеразы обсуждаются более подробно в главе 13 о препаратах, действующих на когнитивные функции. Литий может воздействовать на важный фермент, участвующий в передаче сигнала в рамках пути нейротрофических факторов (рис. 2.14). Некоторые нейротрофины, факторы роста и другие пути передачи сигнала осуществляют свое действие за счет фермента фосфопротеина, называемого GSK-3 (glycogen synthase kinase 3, киназа 3-гликогенсинтазы), который способствует клеточной смерти (проапоптотическое действие). Литий обладает способностью ингибировать этот фермент (см. рис. 2.14). Возможно, что ингибирование этого фермента является физиологически значимым, поскольку такое воздействие может привести к развитию нейропротективных эффектов и формированию долговременной синаптической пластичности, а также может вносить свой вклад в антиманиакальное дей-

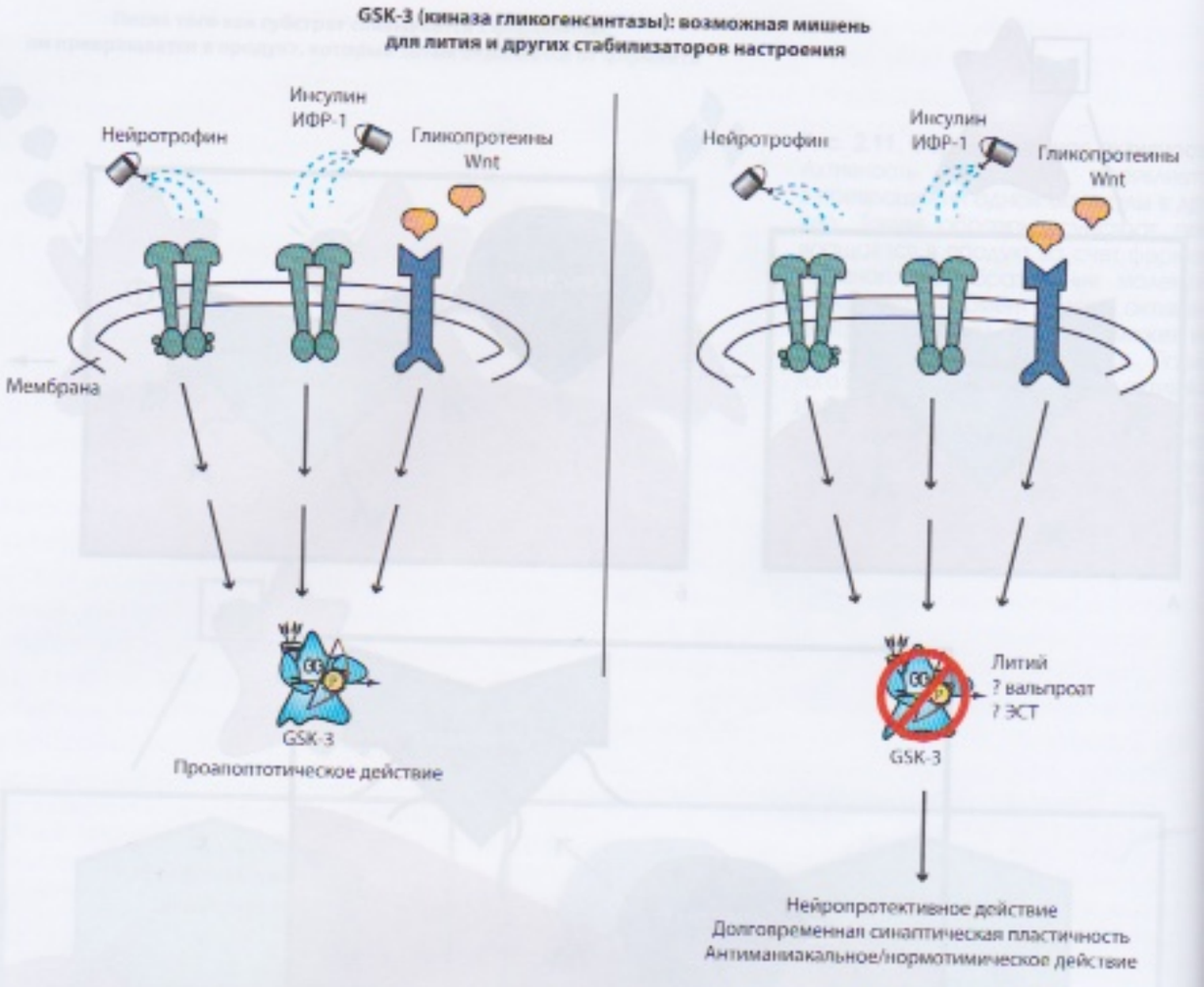


Рис. 2.14. Рецепторные тирозинкиназы. Рецепторные тирозинкиназы являются потенциальными мишенями для новы психотропных препаратов. Слева: некоторые нейротрофины, факторы роста и другие сигнальные пути осуществляю свое действие с помощью нижележащего фосфопротеина, фермента GSK-3 (glycogen synthase kinase 3, киназа 3-глико генсинтазы) и способствуют клеточной смерти (проапоптотическое действие). Справа: литий и, возможно, некоторые другие стабилизаторы настроения могут ингибировать данный фермент, что может приводить к нейропротективным эф фектам и долговременной синаптической пластичности, а также вносить свой вклад в стабилизацию настроения

ствие и стабилизацию настроения, которые, как известно, характерны для лития. Разработка новых ингибиторов GSK-3 продолжается.

Цитохромы P450 (CYP). Ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, в качестве мишеней для психотропных препаратов

Фармакокинетические действия опосредуются печеночной и кишечной системой, метаболизирующей лекарственные препараты, известной как ферментная система цитохрома P450 (CYP, cytochrome P450). **Фармакокинетика** изучает то, что организм делает с лекарственными препаратами, в частности то, как происходит всасывание лекарственных препаратов, их распределение, метаболизм и выведение из организма. Цитохромы P450 и осуществляемые ими фармакокинетические действия должны быть противопоставлены **фармакодинамическим** эффектам лекарственных средств, причем на последних в данной книге делается основной акцент. Фармакодинамические эффекты представлены терапевтическими и побочными действиями лекарственных препаратов. Вместе с тем, многие психотропные препараты также воздействуют на ферменты CYP, которые метаболизируют лекарственные средства. Поэтому представляется целесообразным краткий обзор этих ферментов и их взаимодействий с психотропными препаратами.

Цитохромы P450 следуют тем же принципам действия ферментов, превращающих субстраты в продукты, которые представлены на рис. 2.11–2.13. Рис. 2.15 дает общее представление о том, как психотропный препарат сначала всасывается через стенку кишечника (слева), затем направляется к большому голубому ферменту в печени для биотрансформации, после чего возвращается обратно в кровоток и выводится из организма через почки. В частности, ферменты CYP в стенке кишечника или печени преобразуют лекарственный препарат, являющийся субстратом, в продукт биотрансформации, который попадает в кровоток. После прохождения через стенку кишечника и печень лекарственный препарат будет присутствовать в крови частично в неизмененном виде, а частично — в виде продукта биотрансформации (см. рис. 2.15).

Рис. 2.15. Цитохром P450. Ферментная система цитохром P450 (CYP, cytochrome P450) опосредует метаболизм многих лекарств, в том числе антипсихотических препаратов. Фермент CYP в стенке кишечника или в печени преобразует лекарственный препарат в биотрансформированный продукт, поступающий в кровоток. После прохождения через стенку кишечника и печень (слева) лекарственный препарат будет существовать частично в неизмененном виде и частично в биотрансформированном (справа)

Известно несколько систем CYP. Пять наиболее важных ферментов метаболизма антидепрессантов представлены на рис. 2.16. Существует более 30 известных ферментов CYP, и, вероятно, множество других ждет своего открытия и классифицирования. Не у всех людей ферменты CYP одни и те же — существуют так называемые полиморфные ферменты. Например, около 5–10% лиц европеоидной расы являются «медленными метаболизаторами» по ферменту CYP 2D6, и примерно у 20% азиатов может отмечаться сниженная активность другого фермента — CYP 2C19. Такие люди с генетически обусловленной сниженной активностью фермента метаболизируют лекарственные препараты по альтернативным путям, которые могут быть не столь эффективными, как традиционные. Поэтому у таких пациентов часто отмечаются повышенные концентрации лекарственных препаратов в крови и в головном мозге по сравнению с лицами, имеющими нормальную активность фермента. Другие же лица могут наследовать фермент CYP, который, наоборот, чрезмерно активен, и, следовательно, у них отмечаются более низкие концентрации лекарственных препаратов по сравнению с пациентами, имеющими нормальную активность фермента. Гены этих ферментов CYP в настоящее время могут быть определены, а информация о них может использоваться для того, чтобы заранее предусмотреть, каким пациентам может потребоваться бóльшая или меньшая доза определенных лекарственных препаратов для достижения максимальной эффективности.

CYP 1A2

Одним из важнейших ферментов CYP является 1A2. Некоторые антипсихотики и антидепрессанты являются субстратами 1A2, равно как кофеин и теофиллин (рис. 2.17). Ингибитором 1A2 является антидепрессант флувоксамин

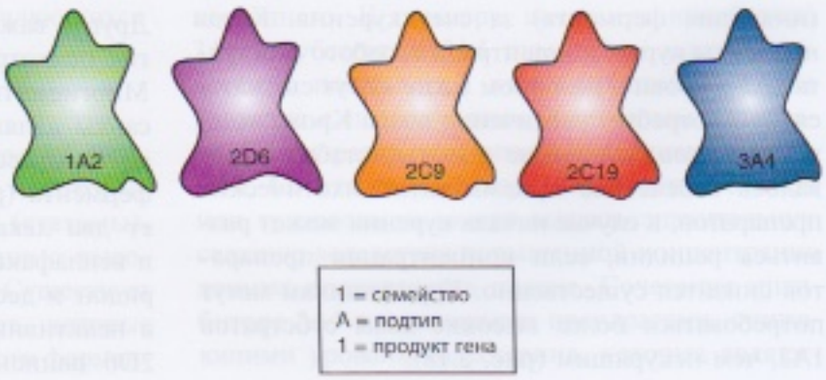


Рис. 2.16. Пять ферментов CYP. Существует множество систем цитохрома P450 (CYP); они классифицируются в соответствии с их семейством, подтипом и продуктом гена. На рисунке представлены пять наиболее важных ферментов CYP: CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 и 3A4

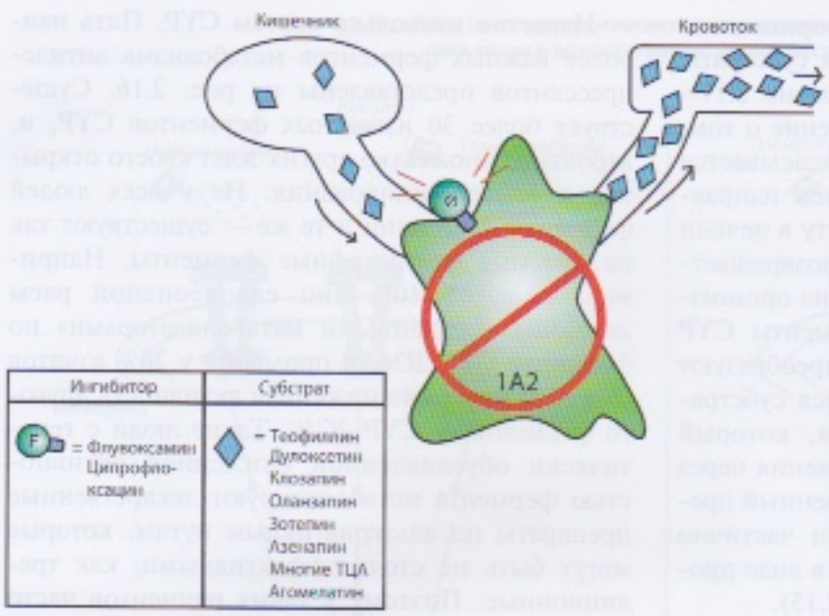


Рис. 2.17. Последствия ингибирования CYP 1A2. Многочисленные препараты (теофиллин, дулоксетин, клозапин, оланзапин, зотепин*, азенапин, некоторые трициклические антидепрессанты (ТЦА) и агомелатин) являются субстратами для CYP 1A2. Таким образом, в присутствии ингибитора CYP 1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин) уровни их концентрации будут возрастать. Следовательно, во многих случаях доза субстрата должна быть снижена, чтобы избежать побочных эффектов

(см. рис. 2.17). Это означает, что, когда субстраты для 1A2, такие как оланзапин, клозапин, зотепин*, азенапин, дулоксетин или теофиллин, вводятся одновременно с ингибитором 1A2, таким как флувоксамин, концентрации субстратов 1A2 в крови и головном мозге могут возрасти (см. рис. 2.17). И если в случае с оланзапином или азенапином это может и не иметь особого клинического значения (возможно незначительное усиление седации), то в случае с клозапином, зотепином*, дулоксетином или теофиллином это потенциально может привести к значительному повышению концентраций лекарственных препаратов в плазме, что, в свою очередь, приведет к усилению побочных эффектов (в том числе увеличит риск возникновения судорог). Таким образом, при одновременном назначении с флувоксамином таких препаратов, как клозапин, зотепин*, оланзапин, азенапин или дулоксетин, может потребоваться снижение доз последних либо выбор другого антидепрессанта.

Активность 1A2 также может быть увеличена (индукция фермента) за счет курения. Когда пациенты курят, концентрации любого субстрата 1A2 в крови и головном мозге могут снижаться, что потребует увеличения дозы. Кроме того, у пациентов, состояние которых стабилизировалось вследствие приема антипсихотических препаратов, в случае начала курения может развиться рецидив, если концентрация препаратов снизится существенно. Курильщикам могут потребоваться более высокие дозы субстратов 1A2, чем некурящим (рис. 2.18).

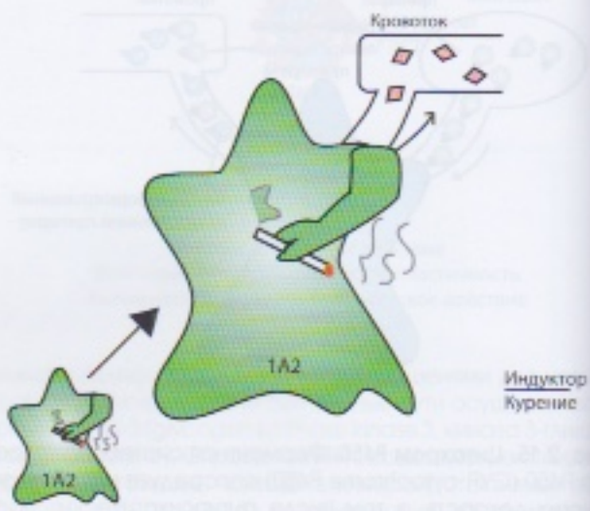
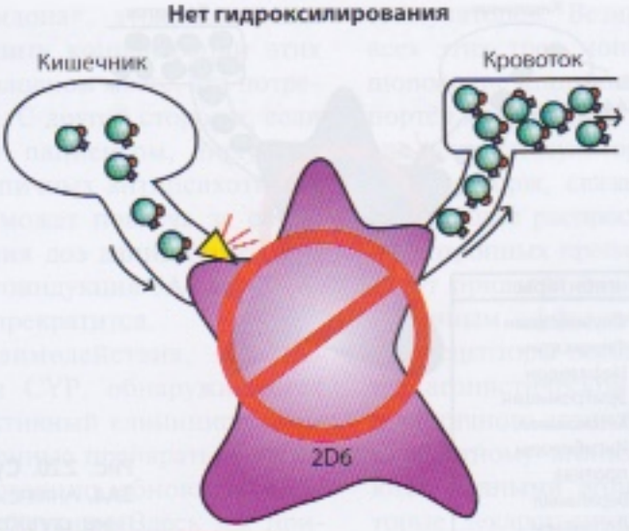


Рис. 2.18. CYP 1A2 и курение. Довольно распространенное среди пациентов с шизофренией курение сигарет может индуцировать фермент CYP 1A2, что приведет к снижению концентрации метаболизируемых данным ферментом препаратов, таких как оланзапин, клозапин, зотепин* и др. Курильщикам могут потребоваться более высокие дозы данных препаратов, нежели некурящим

CYP 2D6

Другой важный фермент для метаболизма многих психотропных препаратов — это CYP 2D6. Многие антипсихотики и некоторые антидепрессанты являются субстратами 2D6, а несколько антидепрессантов являются ингибиторами этого фермента (рис. 2.19). Этот фермент превращает два лекарственных препарата, рисперидон и венлафаксин, в их активные формы (палиперидон и десвенлафаксин соответственно), а не в неактивные метаболиты. Если дать субстрат 2D6 пациенту, который является генетически



Некоторые субстраты	Некоторые ингибиторы
= ТЦА Тиоридазин Кодеин Некоторые бета-блокаторы Атомоксетин Венлафаксин Дулоксетин Пароксетин Рисперидон Клозапин Оланзапин Арипипразол Илоперидон	= Пароксетин Флуоксетин Дулоксетин Бупропион Квинидин Ритонавир Азенапин

Рис. 2.19. Последствия ингибирования CYP 2D6. Если трициклический антидепрессант (субстрат для CYP 2D6) принимается одновременно с лекарственным препаратом, являющимся ингибитором CYP 2D6 (например, пароксетин, флуоксетин), то это приведет к увеличению концентрации трициклического антидепрессанта, которая может оказаться токсичной. Следовательно, необходимо контролировать концентрацию трициклических антидепрессантов с последующим уменьшением дозы или избегать такой комбинации. Многие другие психотропные препараты также являются субстратами для CYP 2D6, поэтому возможно повышение их концентрации в крови при одновременном приеме с ингибиторами CYP 2D6

медленным метаболизатором по данному ферменту либо принимает ингибитор 2D6, то это может привести к повышению концентрации субстрата в крови и головном мозге. Это может быть особенно важным в случае пациентов, принимающих в качестве субстратов 2D6 трициклические антидепрессанты, атомоксетин, тиоридазин, илоперидон[P] и кодеин, поскольку для обеспечения максимальной безопасности и эффективности таким пациентам может потребоваться коррекция дозировки или назначение другого препарата. Азенапин является ингибитором 2D6 и может повышать концентрации лекарственных препаратов, являющихся субстратами 2D6.

CYP 3A4

Этот фермент метаболизирует несколько психотропных препаратов, а также некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), используемые при лечении пациентов с высоким уровнем холестерина (рис. 2.20). Существует несколько психотропных препаратов, которые являются слабыми ингибиторами этого фермента. К ним относятся антидепрессанты флувоксамин, нефазодон[P] и активный метаболит флуоксетина, норфлуоксетин (см. рис. 2.20). При этом есть несколько непсихотропных лекарственных препаратов, которые являются мощными ингибиторами 3A4. К ним относятся кетоконазол (противогрибковый препарат), ингибиторы протеаз [используемые при лечении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдрома приобретенного иммунодефицита] и эритромицин (антибиотик) (см. рис. 2.20). В случаях совместного назначения ингибитора 3A4 с субстратом 3A4 может потребоваться снижение дозировки последнего. К примеру, сочетание ингибитора 3A4 с субстратом 3A4 пимозидом может привести к повышению концентрации пимозида в плазме с последующим удлинением интервала *QTc* и развитием опасных сердечных аритмий. Сочетание инбитора 3A4 с алпразоламом или триазоламом может вызвать значительную седацию вследствие повышенной концентрации данных препаратов в плазме. Сочетание ингибитора 3A4 с некоторыми препаратами, снижающими уровень холестерина, которые являют-

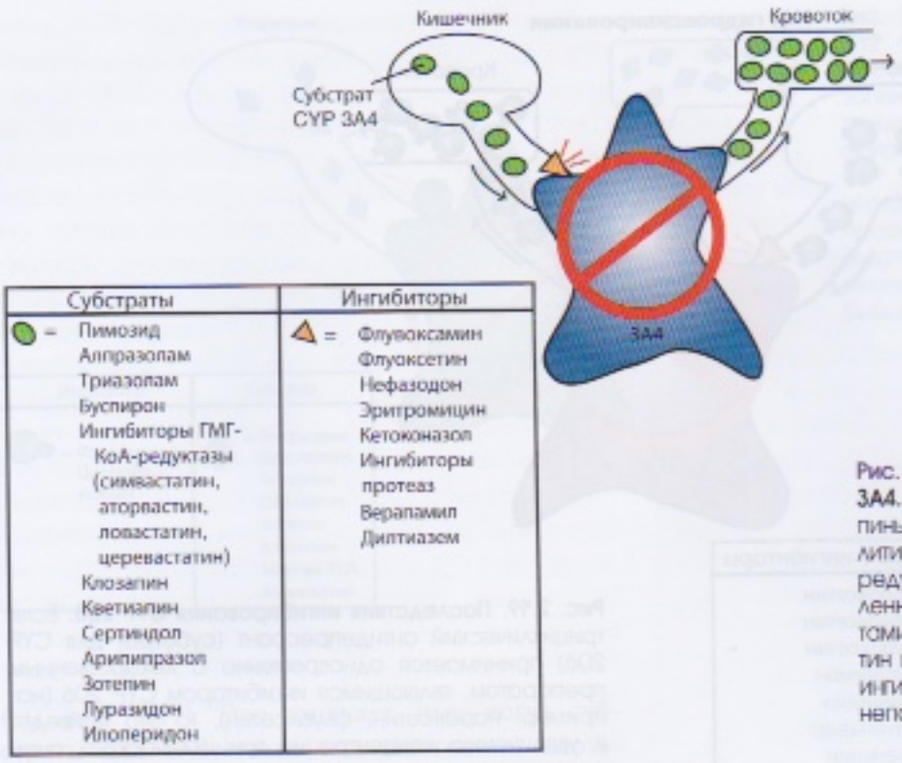


Рис. 2.20. Субстраты и ингибиторы CYP 3A4. Антипсихотик пимозид, бензодиазепины алпразолам и триазолам, анксиолитик буспирон, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), а также многочисленные антипсихотики являются субстратами для CYP 3A4. Флувоксамин, флуоксетин и нефазодон* являются умеренными ингибиторами CYP 3A4, как и некоторые непсихотропные лекарственные препараты

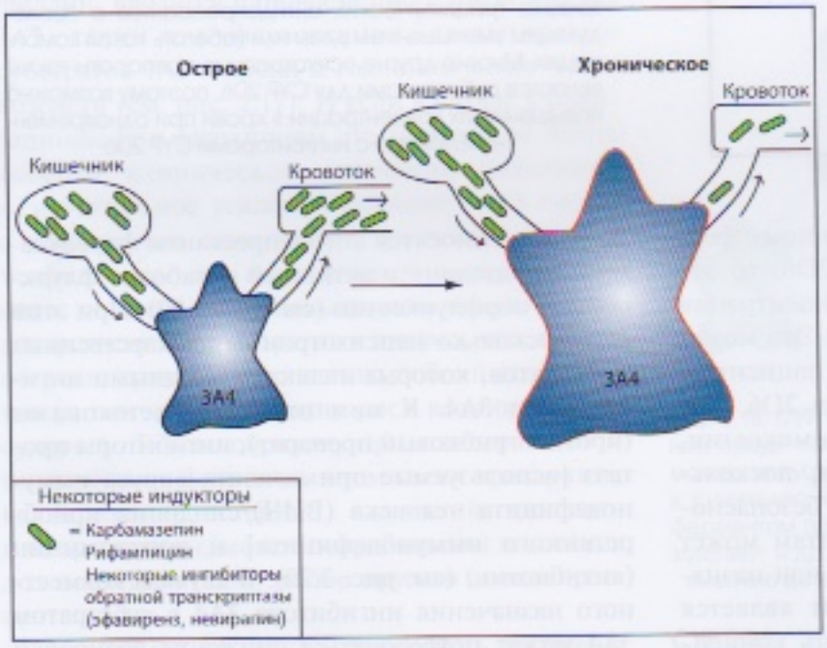


Рис. 2.21. CYP 3A4, индуцированный карбамазепином. Фермент CYP 3A4 может быть индуцирован антиконвульсантом и стабилизатором настроения карбамазепином, а также рифампицином и некоторыми ингибиторами обратной транскриптазы. Это может привести к усилению метаболизма субстратов 3A4 (например, клозапина, кветиапина, зипразидона, сертиндола, арипипразола и зотепина*) и, следовательно, при одновременном приеме с карбамазепином могут потребоваться более высокие дозы данных лекарственных препаратов

ся субстратами 3A4 (в частности, симвастатин, аторвастатин, ловастатин или церивастатин, но не правастатин и флувастатин), может увеличить риск повреждения мышц и рабдомиолиза вследствие повышенной концентрации данных статинов в плазме.

Существуют также лекарственные препараты, которые могут индуцировать 3A4, например карбамазепин, рифампицин, а также некоторые ингибиторы обратной транскриптазы, используемые для лечения ВИЧ/СПИДа (рис. 2.21). Поскольку карбамазепин является стабилизатором настроения, часто назначаемым вместе с атипичными антипсихотиками, то вполне возможно, что карбамазепин, назначенный пациенту, состояние которого стабилизировалось при приеме клозапина, кветиапина, зипрасидона, сертиндола,

арипипразола, илоперидона[в], луразидона или зотепина[в], может снизить концентрации этих препаратов в крови и головном мозге, что потребует повышения их доз. С другой стороны, если прием карбамазепина пациентом, получающим один из этих атипичных антипсихотиков, прекращается, то это может повлечь за собой необходимость снижения доз данных антипсихотиков, поскольку аутоиндукция 3A4 карбамазепином со временем прекратится.

Лекарственные взаимодействия, опосредованные ферментами CYP, обнаруживаются постоянно. Поэтому активный клиницист, комбинирующий лекарственные препараты в своей практике, должен постоянно обновлять свои знания об их взаимодействиях. Здесь мы приводим лишь общие представления о лекарственных взаимодействиях, связанных с ферментными системами CYP, но перед назначением лекарственного препарата нужно ознакомиться со специфическими характеристиками, которые следует искать в исчерпывающих и актуальных источниках (в таких, как *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*, который является дополнением к данному учебнику).

Заключение

Около трети психотропных препаратов, применяемых в клинической практике, связывается с транспортёрами нейромедиаторов, и еще треть психотропных препаратов связывается с рецепторами, сопряженными с G-белком. В данной главе были рассмотрены эти два молекулярных участка воздействия, их влияние на нейротрансмиссию, а также различные лекарственные препараты, действующие на них.

В частности, существует два подкласса транспортёров нейромедиаторов, расположенных на плазматической мембране, и три подкласса внутриклеточных транспортёров, переносящих нейромедиаторы в синаптические пузырьки. Транспортёры моноаминов (SERT для серотонина, NET для норадреналина и DAT для дофамина) являются ключевыми мишенями для большинства известных антидепрессантов. Кроме того, DAT являются еще и мишенями для психостимуляторов. Везикулярный транспортёр для всех этих трех моноаминов, VMAT2 (vesicular monoamine transporter 2, везикулярный транспортёр моноаминов 2), также является мишенью для психостимулятора амфетамина.

Рецепторы, связанные с G-белком, являются наиболее распространенными мишенями для психотропных препаратов, и воздействия на них могут привести как к терапевтическим, так и к побочным эффектам. Действие препаратов на эти рецепторы осуществляется в пределах спектра агонистической активности — от полного и частичного агонизма к антагонизму, либо даже к обратному агонизму. Нейромедиаторы являются полными агонистами, равно как и некоторые лекарственные препараты, применяемые в клинической практике. Однако большинство препаратов, действующих непосредственно на рецепторы, связанные с G-белком, являются антагонистами. Некоторые лекарственные препараты действуют как частичные агонисты, а некоторые — как обратные агонисты. Каждый препарат, взаимодействующий с рецептором, связанным с G-белком, вызывает конформационные изменения в этом рецепторе, которые определяют то, в какой части спектра агонистической активности будет действовать данный лекарственный препарат. Так, полный агонист вызывает конформационные изменения, которые запускают передачу сигнала и формирование вторичного мессенджера с максимальной интенсивностью. Новой является концепция частичного агониста, действующего подобно агонисту, но с меньшей интенсивностью. Антагонист вызывает конформационные изменения, которые стабилизируют рецептор в его исходном состоянии, поэтому антагонист называют «молчаливым». В присутствии агонистов или частичных агонистов антагонист возвращает рецептор к этому исходному состоянию и, таким образом, прекращает их действие. Действие обратного агониста вызывает такие конформационные изменения в рецепторе, в результате которых прекращается вся его активность, даже исходная. Понимание спектра агонистической активности может помочь предвидеть ход последующей передачи сигнала, включая ее клинически важные аспекты.

Глава

3 Ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов

Лиганд-зависимые ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов 68
Лиганд-зависимые ионные каналы, ионотропные рецепторы и рецепторы, связанные с ионными каналами: разные термины для обозначения комплекса рецептор/ионный канал 68
Лиганд-зависимые ионные каналы: строение и функции 70
Пентамерные подтипы 71
Тетрамерные подтипы 72
Спектр агонистической активности 74
Различные состояния лиганд-зависимых ионных каналов 80
Аллостерическая модуляция: позитивные аллостерические модуляторы и негативные аллостерические модуляторы 82
Потенциал-зависимые ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов 84
Строение и функция 84
Потенциал-зависимые натриевые каналы 84
Потенциал-зависимые кальциевые каналы 87
Ионные каналы и нейротрансмиссия 93
Заключение 94

Ионные каналы являются мишенями для многих психотропных препаратов. Значение ионных каналов в регуляции синаптической нейротрансмиссии было рассмотрено в главе 1. В данной главе будет рассматриваться, каким образом воздействие на эти молекулярные мишени вызывает изменения синаптической нейротрансмиссии, которые, в свою очередь, связаны с терапевтическим действием различных психотропных препаратов. В качестве мишеней действия психотропных препаратов будут рассматриваться лиганд-зависимые и потенциал-зависимые ионные каналы.

Лиганд-зависимые ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов

Лиганд-зависимые ионные каналы, ионотропные рецепторы и рецепторы, связанные с ионными каналами: разные термины для обозначения комплекса рецептор/ионный канал

В норме из-за наличия заряда ионы не могут проникать через мембрану. Для того чтобы контролировать избирательное проникновение ионов внутрь или наружу, мембраны нейронов снабжены различными видами ионных каналов. Наиболее важными в психофармакологии являются ионные каналы, регулирующие потоки ионов кальция, натрия, хлора и калия. Многие из них могут быть модифицированы за счет воздействия различных лекарственных препаратов, что будет обсуждаться в этой главе.

Существует два основных класса ионных каналов, и каждый из них имеет несколько названий. Первый класс — это те ионные каналы, которые открываются с помощью нейромедиаторов. Они называются *лиганд-зависимыми ионными каналами*, *ионотропными рецепторами* и *рецепторами, связанными с ионными каналами*. Эти каналы и связанные с ними рецепторы будут обсуждаться далее. Второй важный класс — это ионные каналы, открывающиеся в ответ на изменение мембранного потенциала. Они называются *потенциал-чувствительными* либо *потенциал-зависимыми* ионными каналами. Эти каналы будут рассмотрены в данной главе позднее.

На рис. 3.1 представлены ионные каналы, которые открываются и закрываются в результате воздействия лигандов-нейромедиаторов на рецепторы, действующие подобно диспетчерам. Когда нейромедиатор связывается с таким

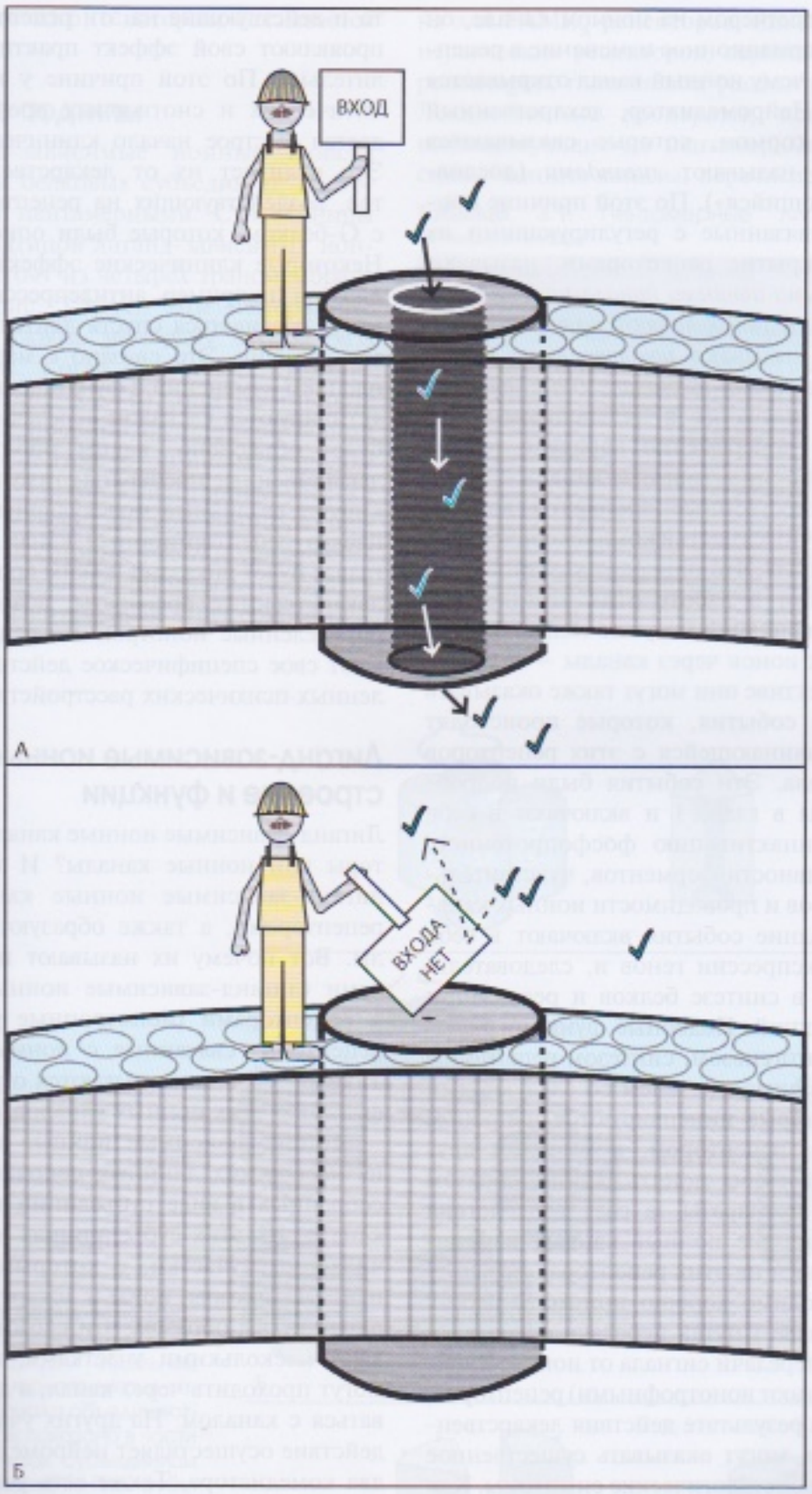


Рис. 3.1. Диспетчер лиганд-зависимого ионного канала. На данном рисунке схематично показан лиганд-зависимый ионный канал. Часть А: рецептор выполняет роль молекулярного диспетчера, который действует по инструкции, полученной в процессе нейротрансмиссии, открывая канал и позволяя ионам проникнуть в клетку. Часть Б: диспетчер закрывает канал, и ионы не могут попасть внутрь клетки. Лиганд-зависимые ионные каналы — это тип рецепторов, формирующих ионный канал. Их также называют рецепторами, связанными с ионными каналами, или ионотропными рецепторами

рецептором-диспетчером на ионном канале, он вызывает конформационное изменение в рецепторе, благодаря чему ионный канал открывается (рис. 3.1, А). Нейромедиатор, лекарственный препарат или гормон, которые связываются с рецептором, называют *лигандами* (дословно — «связывающийся»). По этой причине ионные каналы, связанные с регулирующими их открытие и закрытие рецепторами, называют *лиганд-зависимыми ионными каналами*. Поскольку ионные каналы также являются рецепторами, иногда их еще называют *ионотропными рецепторами* или *рецепторами, связанными с ионными каналами*. Эти названия в дальнейшем будут использоваться попеременно наряду с термином «лиганд-зависимые ионные каналы».

Многие лекарственные препараты воздействуют на различные участки комплексов «рецептор/ионный канал», что приводит к разнообразным изменениям в работе этих комплексов. Подобные модификации могут не только быстро изменять поток ионов через каналы — в долгосрочной перспективе они могут также оказывать влияние на те события, которые происходят в результате начинающейся с этих рецепторов передачи сигнала. Эти события были подробно рассмотрены в главе 1 и включают в себя активацию и инактивацию фосфопротеинов, изменение активности ферментов, чувствительности рецепторов и проводимости ионных каналов. Более поздние события включают в себя изменения в экспрессии генов и, следовательно, изменения в синтезе белков и реализации клеточных функций. Подобные функции представлены синаптогенезом, синтезом рецепторов и ферментов, взаимодействием со следующими нейронами, которые иннервируются нейроном с ионотропным рецептором, и многими другими. Для того чтобы понять, каким образом лекарственные препараты за счет воздействия на лиганд-зависимые ионные каналы изменяют начинающуюся на этих рецепторах передачу сигнала, необходимо хорошо понимать работу описанных в главе 1 путей передачи сигнала.

Изменения передачи сигнала от ионотропных (иногда их называют ионотрофными) рецепторов, возникающие в результате действия лекарственных препаратов, могут оказывать существенное влияние на психопатологические симптомы. Как известно, на эти рецепторы воздействует пятая часть всех применяемых в настоящее время психотропных препаратов, включая многие препараты для лечения тревоги и бессонницы, такие как бензодиазепины. Поскольку ионотропные рецепторы очень быстро изменяют поток ионов, то и действующие на эти рецепторы препараты проявляют свой эффект практически незамедлительно. По этой причине у многих анксиолитических и снотворных препаратов наблюдается быстрое начало клинического действия. Это отличает их от лекарственных препаратов, воздействующих на рецепторы, связанные с G-белком, которые были описаны в главе 2. Некоторые клинические эффекты данных препаратов (например, антидепрессивное действие) могут развиваться спустя длительный промежуток времени. Это связано с медленным наступлением изменений в функциях клеток, которые активируются каскадом передачи сигнала. Далее будет объяснено, каким образом различные лекарственные препараты стимулируют или блокируют различные молекулярные участки комплекса рецептор/ионный канал. В дальнейших главах будет показано, каким образом отдельные лекарственные препараты, воздействующие на определенные ионотропные рецепторы, оказывают свое специфическое действие при определенных психических расстройствах.

Лиганд-зависимые ионные каналы: строение и функции

Лиганд-зависимые ионные каналы — это рецепторы или ионные каналы? И то, и другое — лиганд-зависимые ионные каналы являются рецепторами, а также образуют ионные каналы. Вот почему их называют не только каналами (лиганд-зависимые ионные каналы), но и рецепторами (ионотропные рецепторы или рецепторы, связанные с ионными каналами). Такими терминами пытаются отразить двойную функцию этих ионных каналов/рецепторов.

Лиганд-зависимые ионные каналы состоят из нескольких длинных цепочек аминокислот, собранных в виде субъединиц вокруг ионного канала. На этих субъединицах имеются многочисленные участки, с которыми связываются нейромедиаторы, ионы и лекарственные препараты. Таким образом, эти сложные белки обладают несколькими участками, где одни ионы могут проходить через канал, а другие — связываться с каналом. На других участках свое воздействие осуществляет нейромедиатор или даже два комедиатора. Также есть участки, связываясь с которыми, многочисленные аллостерические модуляторы увеличивают или уменьшают способность канала к открытию (аллостерические модуляторы — это вещества естественного происхождения или лекарственные препараты, связывающиеся с молекулярным участком,

отличающимся от того, с которым связывается нейромедиатор).

Пентамерные подтипы

Многие лиганд-зависимые ионные каналы собраны из пяти белковых субъединиц, поэтому их называют пентамерными. Субъединицы пентамерных подтипов лиганд-зависимых ионных каналов состоят из четырех трансмембранных доменов (рис. 3.2, А). Эти мембранные белки проходят сквозь мембрану четыре раза (см. рис. 3.2, А). Когда пять таких субъединиц отобраны (рис. 3.2, Б), они соединяются, формируя полноценно функционирующий пентамерный рецептор с ионным каналом посередине (рис. 3.2, В). Рецепторные участки расположены на каждой из субъединиц различным образом — некоторые участки связывания находятся в самом канале, но многие находятся снаружи канала. Пентамерная структура типична для $ГАМК_A$-рецепторов, никотиновых холинергических рецепторов, серотониновых $5HT_3$-рецепторов, глициновых рецепторов (табл. 3.1). Лекарственные препараты, непосредственно воздействующие на пентамерные лиганд-зависимые ионные каналы, перечислены в табл. 3.2.

Таблица 3.1. Пентамерные лиганд-зависимые ионные каналы

4 трансмембранных домена 5 субъединиц	
Нейромедиатор	**Подтип рецепторов**
Ацетилхолин	Никотиновые рецепторы (в частности, никотиновые α_7-рецепторы; никотиновые $\alpha_4\beta_2$-рецепторы)
ГАМК	$ГАМК_A$-рецепторы (в частности, α_1-субъединицы)
Глицин	Чувствительные к стрихнину глициновые рецепторы
Серотонин	$5HT_3$-рецепторы

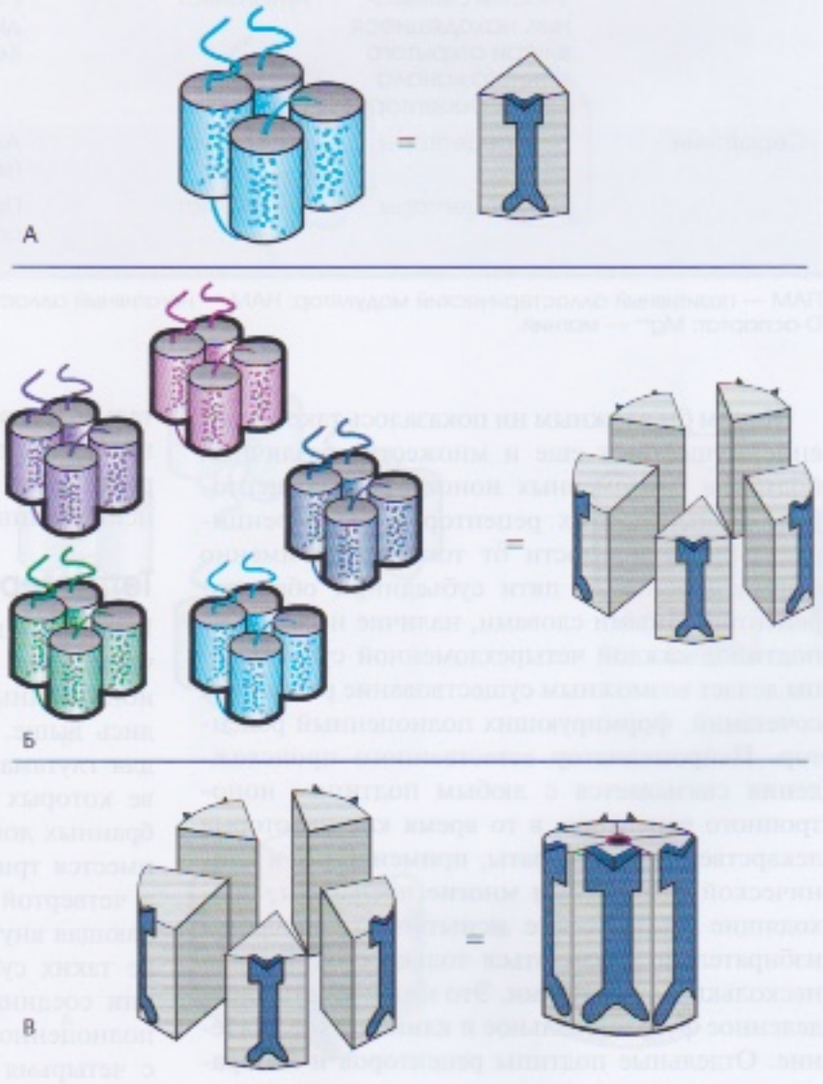


Рис. 3.2. Структура лиганд-зависимого ионного канала. Четыре трансмембранных домена каждой отдельной субъединицы пентамерного лиганд-зависимого ионного канала объединяются друг с другом, как показано в части А. Графический символ субъединицы показан справа в части А. Пять субъединиц соединяются друг с другом (часть Б), формируя посередине функционирующий ионный канал (часть В). У пентамерных лиганд-зависимых ионных каналов есть рецепторные участки связывания, расположенные на всех пяти субъединицах, как внутри канала, так и снаружи

Таблица 3.2. Ключевые лиганд-зависимые ионные каналы, на которые непосредственно воздействуют психотропные препараты

Нейромедиатор	Подтип рецептора лиганд-зависимого ионного канала, являющийся мишенью непосредственного воздействия	Фармакологическое действие	Класс лекарственных препаратов	Терапевтическое действие
Ацетилхолин	Никотиновые $\alpha_4\beta_2$-рецепторы	Частичный агонист	Частичные агонисты никотиновых рецепторов (варениклин)	Отказ от курения
ГАМК	Бензодиазепиновые участки $ГАМК_A$-рецепторов	Полный агонист	Бензодиазепины	Анксиолитическое
	Небензодиазепиновые ПАМ-участки $ГАМК_A$-рецепторов	Полный агонист	«Z-препараты»/снотворные (золпидем, залеплон, зопиклон, эсзопиклон*)	Улучшение сна
Глутамат	НАМ-участки NMDA-рецепторов/участки связывания с ионами Mg^{++}	Антагонист	Антагонист глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин)	Замедление прогрессирования болезни Альцгеймера
	Участки связывания, находящиеся внутри открытого ионного канала NMDA-рецептора	Антагонист	PCP (фенциклидин) Кетамин	Галлюциногенное анестетическое
Серотонин	$5HT_3$-рецепторы	Антагонист	Антидепрессанты (миртазапин)	Неизвестно; снижение тошноты
	$5HT_3$-рецепторы	Антагонист	Противорвотные препараты	Уменьшение рвоты, вызванной химиотерапией

ПАМ — позитивный аллостерический модулятор; НАМ — негативный аллостерический модулятор; NMDA — N-метил-D-аспартат; Mg^{++} — магний.

Каким бы сложным ни показалось такое строение, существует еще и множество различных подтипов пентамерных ионотропных рецепторов. Подтипы этих рецепторов дифференцируются в зависимости от того, какие именно формы каждой из пяти субъединиц образуют рецептор. Иными словами, наличие нескольких подтипов каждой четырехдоменной субъединицы делает возможным существование различных сочетаний, формирующих полноценный рецептор. Нейромедиатор естественного происхождения связывается с любым подтипом ионотропного рецептора, в то время как некоторые лекарственные препараты, применяемые в клинической практике (и многие препараты, проходящие клинические испытания), способны избирательно связываться только с одним или несколькими подтипами. Это может иметь определенное функциональное и клиническое значение. Отдельные подтипы рецепторов и избирательно связывающиеся с ними лекарственные препараты обсуждаются в главах, посвященных различным сферам клинического применения психотропных лекарственных средств.

Тетрамерные подтипы

Ионотропные глутаматные рецепторы отличаются по своему строению от пентамерных ионотропных рецепторов, которые обсуждались выше. Лиганд-зависимые ионные каналы для глутамата состоят из субъединиц, в составе которых вместо четырех полных трансмембранных доменов (как показано на рис. 3.2, А) имеется три полных трансмембранных домена, а четвертой является петля, двукратно проникающая внутрь клетки (рис. 3.3, А). Когда четыре таких субъединицы отобраны (рис. 3.3, Б), они соединяются, и между ними формируется полноценно функционирующий ионный канал с четырьмя петлями, двукратно проникающи-

ми внутрь клетки, которые выстилают ионный канал (рис. 3.3, В). Таким образом, тетрамерные подтипы ионных каналов (рис. 3.3) аналогичны пентамерным (см. рис. 3.2), однако имеют в своем составе четыре субъединицы, а не пять. Рецепторные участки имеют различную локализацию на каждой субъединице; некоторые участки связывания расположены внутри канала, но многие расположены снаружи.

Тетрамерная структура типична для ионотропных глутаматных рецепторов, называемых AMPA-рецепторами (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) и NMDA-рецепторами (N-метил-D-аспартат) (табл. 3.3). Лекарственные препараты, действующие непосредственно на глутаматные рецепторы, перечислены в табл. 3.2. В табл. 3.3 перечислены подтипы глутаматных рецепторов в соответствии с действующими на них селективными агонистами, а также в соответствии со специфическими молекулярными субъединицами, формирующими данные подтипы. Лекарственные препараты, селективно действующие в отношении определенных подтипов ионотропных глутаматных рецепторов, изучаются, но в клинической практике в настоящее время не применяются.

Таблица 3.3. Тетрамерные лиганд-зависимые ионные каналы

3 трансмембранных домена и одна петля, двукратно проникающая внутрь клетки 4 субъединицы	
Нейромедиатор	**Подтип рецепторов**
Глутамат	AMPA (в частности, субъединицы GluR1–4)
	Каинатные (в частности, субъединицы GluR5–7, KA1–2)
	NMDA (в частности, субъединицы NMDAR1, NMDAR2A-D, NMDAR3A)

AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота.
NMDA — N-метил-D-аспартат.

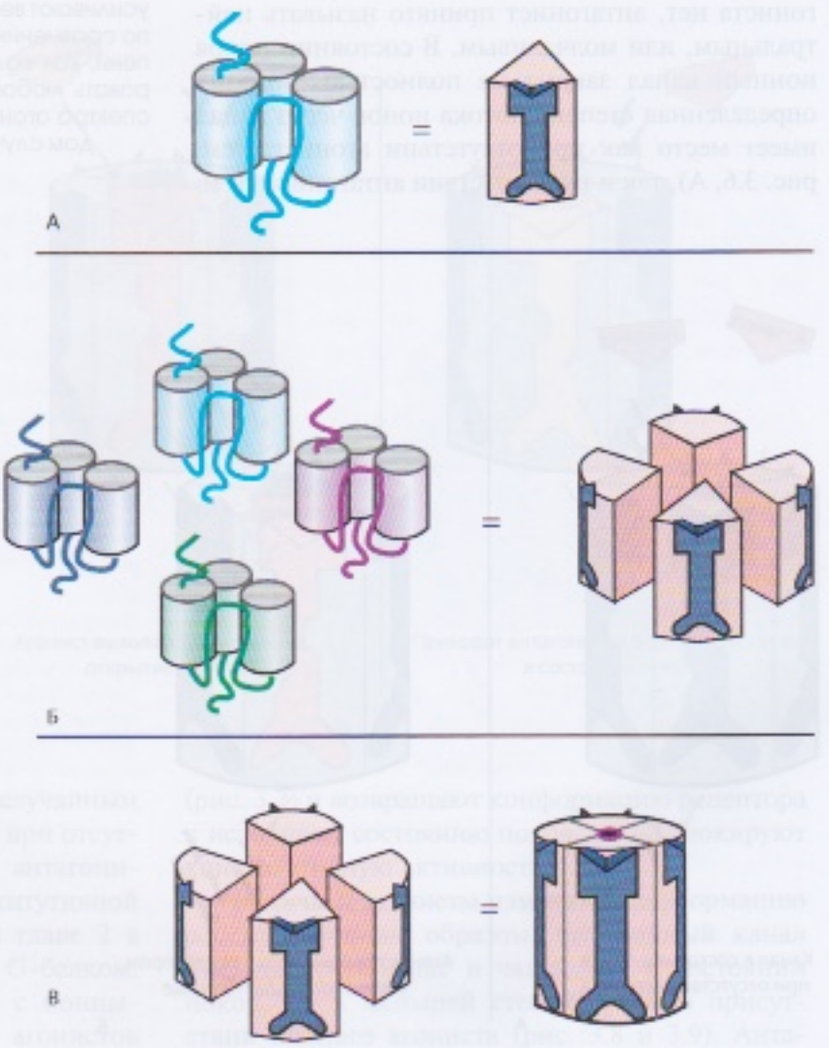


Рис. 3.3. Тетрамерная структура лиганд-зависимого ионного канала. В части А показана отдельно взятая субъединица тетрамерного лиганд-зависимого ионного канала. Четыре таких субъединицы соединяются друг с другом (часть Б), формируя посередине функционирующий ионный канал (часть В). У тетрамерных лиганд-зависимых ионных каналов есть рецепторные участки связывания, расположенные на всех четырех субъединицах, как внутри канала, так и снаружи

Спектр агонистической активности

Концепция спектра агонистической активности рецепторов, связанных с G-белком, подробно рассмотренная в главе 2, также может быть применена и в отношении лиганд-зависимых ионных каналов (рис. 3.4). **Полные агонисты** изменяют конформацию рецептора таким образом, что обеспечивается максимально возможное для данного участка связывания открытие ионного канала с максимальной частотой (рис. 3.5). Это, в свою очередь, запускает последующую передачу сигнала с максимально возможной для данного участка связывания интенсивностью. Возможно еще большее открытие ионного канала и с большей частотой, нежели при взаимодействии с полным агонистом, однако для этого требуется помощь второго рецепторного участка, связывающего ПАМ, что будет рассмотрено далее.

Антагонисты стабилизируют рецепторы в состоянии покоя, которое, по сути, соответствует тому состоянию, в котором рецепторы находятся в отсутствие агониста (рис. 3.6). Поскольку разницы между присутствием и отсутствием антагониста нет, антагонист принято называть нейтральным, или молчаливым. В состоянии покоя ионный канал закрыт не полностью, поэтому определенная степень потока ионов через канал имеет место как при отсутствии агониста (см. рис. 3.6, А), так и в присутствии антагониста (см.

Рис. 3.4. Спектр агонистической активности. На данном рисунке представлен спектр агонистической активности и соответствующие эффекты, развивающиеся в результате воздействия на ионные каналы. Спектр начинается с агонистов (на левом краю), открывающих канал до максимально возможной для данного участка связывания величины и с максимальной частотой. Далее располагаются антагонисты (середина спектра), которые удерживают ионный канал в состоянии покоя с редким открытием. Обратные агонисты (на правом краю) приводят ионный канал в закрытое и неактивное состояние. Между агонистами и антагонистами располагаются частичные агонисты, которые усиливают величину и частоту открытия ионных каналов по сравнению с состоянием покоя, но не до такой степени, как полные агонисты. Антагонисты могут блокировать любое воздействие, оказываемое в пределах спектра агонистической активности, возвращая в каждом случае ионный канал к состоянию покоя

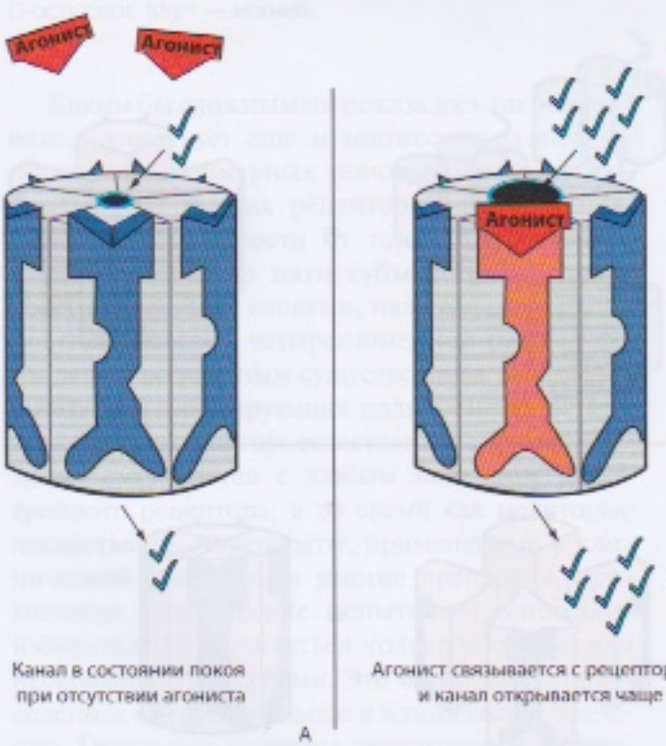


Рис. 3.5. Действия агониста. В части А показан ионный канал в состоянии покоя, при котором отмечаются редкие открытия канала (конститутивная активность). В части Б агонист занимает свой участок связывания на лиганд-зависимом ионном канале, увеличивая частоту открытия канала. На рисунке это отражено тем, что агонист красного цвета изменяет цвет рецептора на красный, а также открывает ионный канал

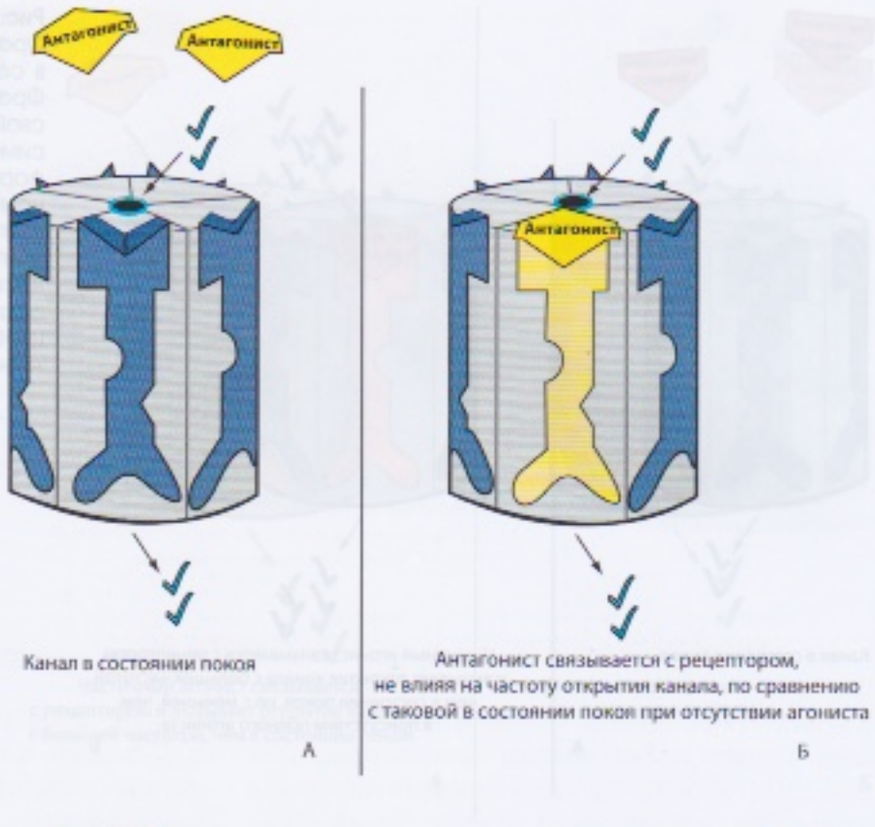


Рис. 3.6. Изолированное действие антагонистов. В части А ионный канал находится в состоянии покоя, при котором канал открывается редко. В части Б антагонист занимает участок связывания на лиганд-зависимом ионном канале, который обычно занят агонистом. Однако никаких последствий это не имеет — по сравнению с состоянием покоя не изменяется ни частота, ни степень открытия ионного канала. На рисунке это отражено тем, что желтый антагонист соединяется с участком связывания и изменяет цвет рецептора на желтый, не изменяя при этом состояние ионного канала

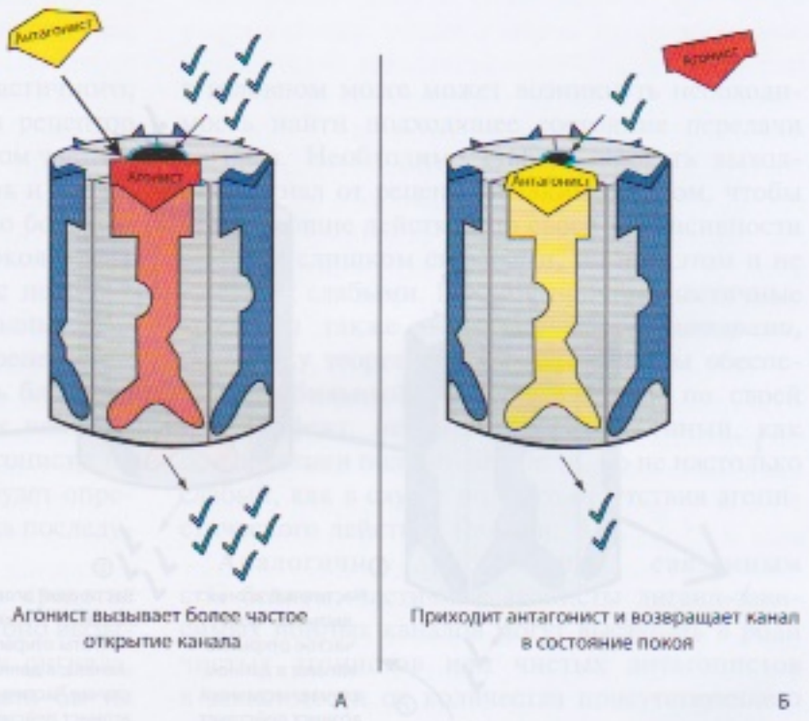


Рис. 3.7. Действие антагониста при наличии агониста. В части А ионный канал связан агонистом, который вызывает его открытие с большей частотой, чем в состоянии покоя. На рисунке это отражено тем, что красный агонист изменяет цвет рецептора на красный и открывает ионный канал после соединения со своим участком связывания. В части Б желтый антагонист одерживает победу и сталкивает красного агониста с участка связывания, прекращая при этом действия агониста и восстанавливая состояние покоя. Таким образом, ионный канал возвращается к своему состоянию, предшествующему воздействию агониста

рис. 3.6, Б). Это связано с редким и случайным открытием канала, возникающим как при отсутствии агониста, так и при наличии антагониста. Данное явление называют конститутивной активностью, которая обсуждалась в главе 2 в отношении рецепторов, связанных с G-белком. Антагонисты рецепторов, связанных с ионными каналами, прекращают действие агонистов (рис. 3.7) и возвращают конформацию рецептора к исходному состоянию покоя, но не блокируют конститутивную активность.

Частичные агонисты изменяют конформацию рецептора таким образом, что ионный канал открывается больше и чаще, чем в состоянии покоя, но в меньшей степени, чем в присутствии полного агониста (рис. 3.8 и 3.9). Анта-

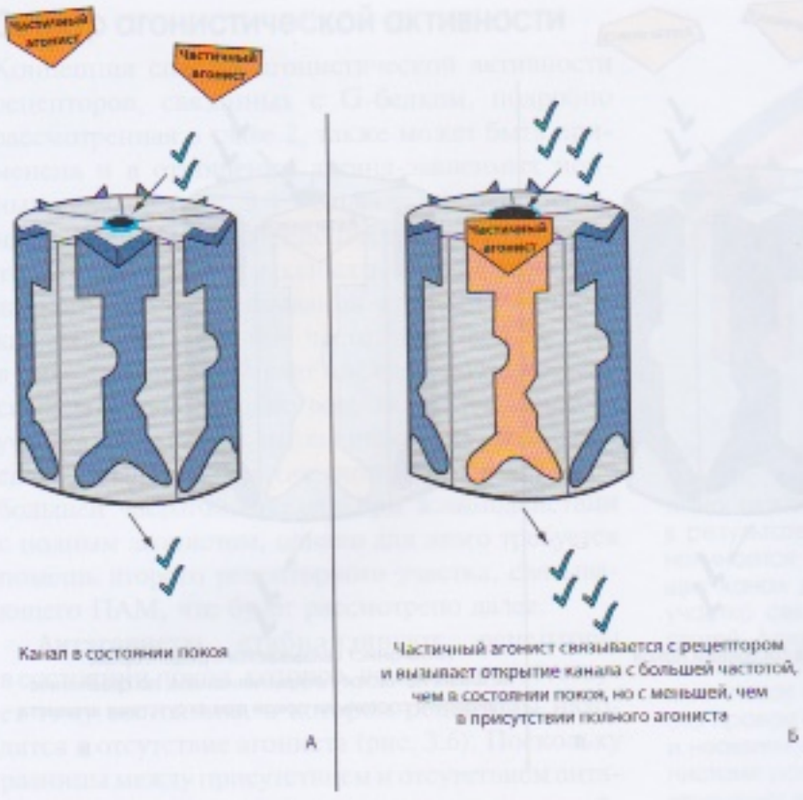


Рис. 3.8. Действия частичного агониста. Фрагмент А — ионный канал находится в состоянии покоя и открывается редко. Фрагмент Б — частичный агонист занимает свой участок связывания на лиганд-зависимом ионном канале, что вызывает конформационное изменение, при котором ионный канал открывается больше и чаще, чем в состоянии покоя, однако в меньшей степени, чем в присутствии полного агониста. На рисунке это отражено тем, что оранжевый частичный агонист изменяет цвет рецептора на оранжевый и частично, но не полностью, открывает ионный канал

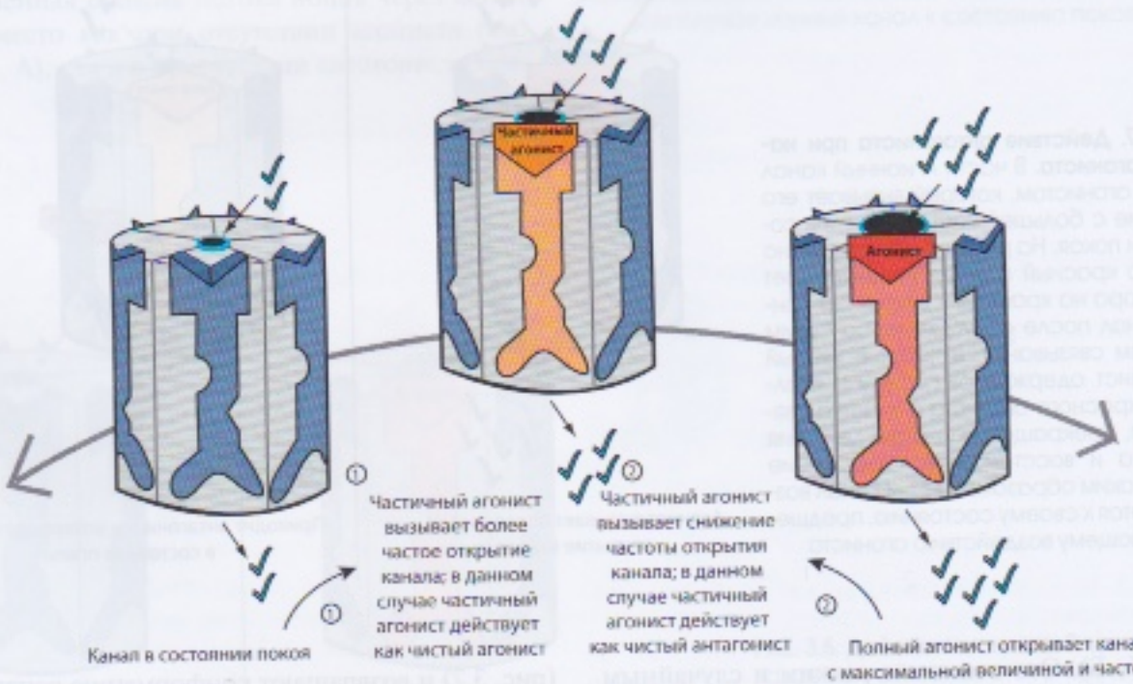


Рис. 3.9. Совокупный эффект частичных агонистов. Частичные агонисты могут проявлять себя как чистые агонисты и ка чистые антагонисты в зависимости от количества присутствующего агониста. Когда полный агонист отсутствует (сле ва), частичный агонист вызывает более частые по сравнению с состоянием покоя открытия ионного канала, то есть действует как чистый агонист (двигаясь слева направо). Однако в присутствии полного агониста (справа) частичный агонист снижает частоту открытия ионного канала по сравнению с полным агонистом, то есть действует как чисты антагонист (двигаясь справа налево)

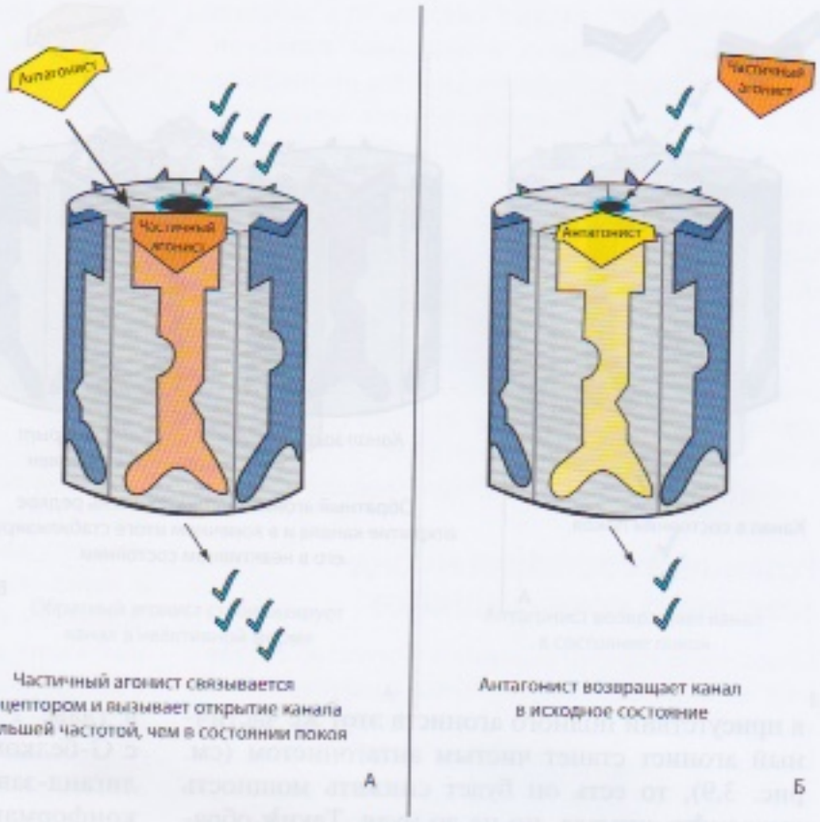


Рис. 3.10. Действие антагониста в присутствии частичного агониста. В части А частичный агонист занимает свой участок связывания, вызывая более частое открытие ионного канала по сравнению с состоянием покоя. На рисунке это отражено тем, что оранжевый частичный агонист, занимая свой участок связывания, изменяет цвет рецептора на оранжевый и частично открывает ионный канал. В части Б желтый антагонист побеждает и сталкивает оранжевого частичного агониста с участка связывания, прекращая при этом действия частичного агониста. Таким образом, ионный канал возвращается к состоянию покоя

гонист прекращает действие как частичного, так и полного агонистов, возвращая рецептор к состоянию покоя (рис. 3.10). При этом частичные агонисты вызывают ионный поток и последующую передачу сигнала с несколько большей интенсивностью, чем в состоянии покоя и при отсутствии агониста, однако все же с несколько меньшей интенсивностью, чем полные агонисты. Так же, как и в случае с рецепторами, связанными с G-белком, степень близости определенного частичного агониста к полному агонисту или к «молчаливому» антагонисту на спектре агонистической активности будет определять влияние частичного агониста на последующую передачу сигнала.

От идеального терапевтического средства в некоторых случаях требуется, чтобы оно вызывало такой поток ионов и передачу сигнала, которые по своей интенсивности были бы не слишком сильными и не слишком слабыми, а «в самый раз», что в главе 2 было названо решением Златовласки. Данная концепция применима также и к лиганд-зависимым ионным каналам. Такое идеальное состояние может меняться от одной клинической ситуации к другой в зависимости от желаемого соотношения между полным агонизмом и «молчаливым» антагонизмом. В случаях нестабильной нейротрансмиссии в головном мозге может возникнуть необходимость найти подходящее состояние передачи сигнала. Необходимо стабилизировать выходной сигнал от рецептора таким образом, чтобы последующие действия по своей интенсивности были не слишком сильными, но при этом и не слишком слабыми. По этой причине частичные агонисты также называют *стабилизаторами*, поскольку теоретически они способны обеспечить стабильный и промежуточный по своей силе эффект: не настолько выраженный, как при действии полного агониста, но не настолько слабый, как в случае полного отсутствия агонистического действия (см. рис. 3.9).

Аналогично рецепторам, связанным с G-белком, частичные агонисты лиганд-зависимых ионных каналов могут выступать в роли чистых агонистов или чистых антагонистов в зависимости от количества присутствующего нейромедиатора, являющегося полным агонистом. Таким образом, при отсутствии нейромедиатора, являющегося полным агонистом, частичный агонист будет действовать как чистый агонист (см. рис. 3.9). То есть в состоянии покоя частичный агонист инициирует определенное усиление потока ионов и последующего каскада передачи сигнала от рецептора, связанного с ионным каналом. Однако

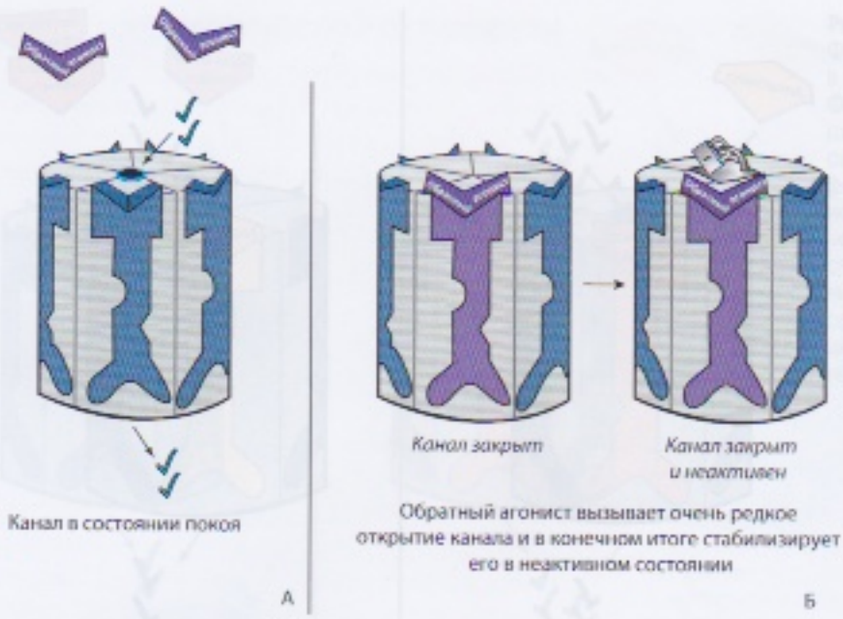


Рис. 3.11. Действия обратного агониста. Часть А: ионный канал находится в состоянии покоя и открывается редко. Часть Б: обратный агонист занимает участок связывания на лиганд-зависимом ионном канале и вызывает его закрытие. Его действие противоположно действию агониста, и на рисунке это отражено тем, что фиолетовый обратный агонист изменяет цвет рецептора на фиолетовый и закрывает ионный канал. В конечном итоге обратный агонист стабилизирует ионный канал в неактивном состоянии, что показано в виде висящего на самом канале замка

в присутствии полного агониста этот же частичный агонист станет чистым антагонистом (см. рис. 3.9), то есть он будет снижать мощность выходного сигнала, но не до нуля. Таким образом, частичный агонист может одновременно повышать ослабленную активность нейромедиаторов и блокировать их чрезмерную активность, что является еще одной причиной, по которой частичные агонисты называют стабилизаторами. Агонист и антагонист в одной и той же молекуле, действующей на лиганд-зависимые ионные каналы, — это достаточно интересный новый фармакологический подход. Предполагается, что частичные агонисты могут использоваться не только для лечения состояний, связанных с гипотетическим дефицитом полного агониста, но также и для лечения тех состояний, которые связаны с его избытком. То, что упоминалось в главе 2 при обсуждении рецепторов, связанных с G-белком, справедливо и для лиганд-зависимых ионных каналов: частичный агонист теоретически может применяться для лечения таких состояний, при которых отмечается одновременно как избыток, так и недостаток активности нейромедиатора. Применение частичных агонистов лиганд-зависимых ионных каналов только начинает входить в клиническую практику (см. табл. 3.2), при этом некоторые лекарственные препараты еще находятся на стадии клинических исследований.

Обратные агонисты лиганд-зависимых ионных каналов не похожи на простых антагонистов и не являются нейтральными или «молчаливыми». Действие обратных агонистов объяснялось в главе 2 на примере рецепторов, связанных с G-белком. Считается, что обратные агонисты лиганд-зависимых ионных каналов изменяют конформацию этих рецепторов таким образом, что сначала канал закрывается, после чего рецептор становится неактивным (рис. 3.11). Таким образом, данная неактивная конформация (см. рис. 3.11, Б) вызывает функциональное снижение потока ионов и последующей передачи сигнала, по сравнению с таковыми в состоянии покоя (см. рис. 3.11, А). Иными словами, в данном случае поток ионов и последующая передача сигнала становятся даже меньшими, чем при отсутствии агониста или при наличии «молчаливого» антагониста. Антагонисты прекращают это инактивирующее действие обратных агонистов, возвращая канал в состояние покоя (рис. 3.12).

Поэтому действие обратных агонистов во многих отношениях *противоположно* действию агонистов. Если агонист усиливает передачу сигнала по сравнению с исходным уровнем, то обратный агонист снижает ее даже ниже исходного уровня. Помимо этого, в противоположность антагонистам, которые приводят рецепторы в состояние покоя, обратные агонисты вызывают инактивированное состояние (рис. 3.11 и 3.13). До сих пор еще не ясно, можно ли клинически отличить инактивированное состояние, вызванное обратным агонистом от состояния покоя, вызванного «молчаливым» антагонистом ионотропных рецепторов. А пока обратные агонисты остаются интересной фармакологической концепцией.

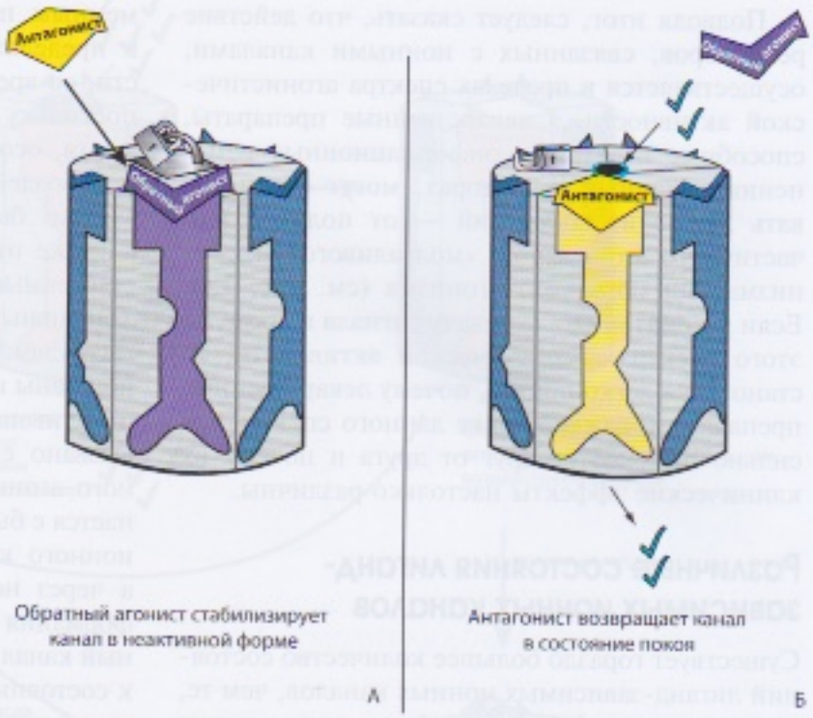


Рис. 3.12. Действие антагониста в присутствии обратного агониста. А: ионный канал стабилизирован в неактивной форме обратным агонистом, который занял свой участок связывания на лиганд-зависимом ионном канале. На рисунке это отражено тем, что фиолетовый обратный агонист изменяет цвет рецептора на фиолетовый, закрывает и запирает ионный канал. Б: желтый антагонист побеждает и сталкивает фиолетового обратного агониста с участка связывания, возвращая канал в состояние покоя. Таким образом, влияние антагониста на действия обратного агониста похоже на то влияние, которое антагонист оказывает на действия агониста: он возвращает ионный канал в состояние покоя. Однако в присутствии обратного агониста антагонист увеличивает частоту открытия ионного канала, в то время как в присутствии агониста антагонист уменьшает частоту открытия канала. Таким образом, антагонист может прекращать действия как агониста, так и обратного агониста, несмотря то, что никакого собственного действия он не оказывает

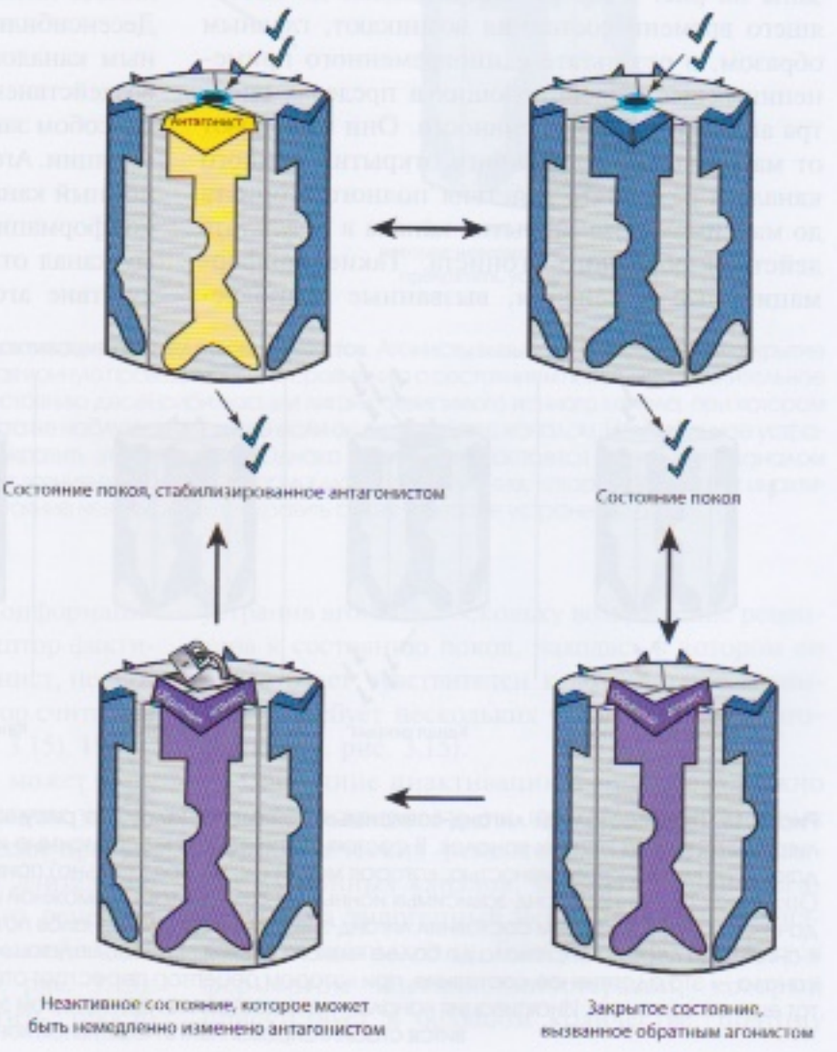


Рис. 3.13. Антагонист прекращает действия обратного агониста. Действие антагонистов вызывает такое конформационное изменение лиганд-зависимых ионных каналов, которое стабилизирует рецепторы в состоянии покоя (слева, вверху), в том же состоянии они пребывают при отсутствии агониста или обратного агониста (справа, вверху). Действие обратных агонистов вызывает такое конформационное изменение, при котором ионный канал закрывается (справа, внизу). Если обратный агонист связан с рецептором в течение продолжительного времени, то в конечном итоге ионный канал может быть стабилизирован в неактивной конформации (слева, внизу). Эта стабилизированная конформация неактивного ионного канала может быть быстро изменена действием антагониста, который возвращает канал в состояние покоя (слева, вверху)

Подводя итог, следует сказать, что действие рецепторов, связанных с ионными каналами, осуществляется в пределах спектра агонистической активности, а лекарственные препараты, способные вызывать конформационные изменения в данных рецепторах, могут обеспечивать любое из состояний — от полного или частичного агонизма до «молчаливого» антагонизма или обратного агонизма (см. рис. 3.4). Если рассматривать передачу сигнала в пределах этого спектра агонистической активности, то становится легко понять, почему лекарственные препараты в каждой точке данного спектра так сильно отличаются друг от друга и почему их клинические эффекты настолько различны.

Различные состояния лиганд-зависимых ионных каналов

Существует гораздо большее количество состояний лиганд-зависимых ионных каналов, чем те, которые определяются рассмотренным выше спектром агонистической активности и показаны на рис. 3.4–3.13. Обсуждаемые до настоящего времени состояния возникают, главным образом, в результате единовременного применения веществ, действующих в пределах спектра агонистической активности. Они варьируют от максимально возможного открытия ионного канала в результате действия полного агониста до максимального закрытия канала в результате действия обратного агониста. Такие конформационные изменения, вызванные единовременным применением веществ, действующи в пределах спектра агонистической активно сти, со временем подвергаются модификациям поскольку данные рецепторы способны к адап тации, особенно при постоянном или чрезмер ном воздействии подобных веществ.

Уже были рассмотрены состояние покоя а также открытое и закрытое состояния, пред ставленные на рис. 3.14. Наиболее известными адаптивными состояниями являются состояни десенсибилизации и инактивации, которые такж показаны на рис. 3.14. Кратко также обсуждалас инактивация как состояние, которое может быт вызвано единовременным воздействием обрат ного агониста. Развитие этого состояния начи нается с быстрого конформационного изменени ионного канала, который сначала закрывается а через некоторое время эта неактивная кон формация становится устойчивой. Однако ион ный канал может относительно быстро вернуть к состоянию покоя в случае воздействия на не антагониста (см. рис. 3.11–3.13).

Десенсибилизация — это еще одно состояни лиганд-зависимого ионного канала (см. рис. 3.14) Десенсибилизация рецептора, связанного с ион ным каналом, может быть вызвана длительны воздействием агонистов и, возможно, являетс способом защиты рецепторов от чрезмерной сти муляции. Агонист, действуя на лиганд-зависимы ионный канал, изначально вызывает в рецептор конформационное изменение, благодаря котор му канал открывается. Однако постоянное при сутствие агониста на протяжении длительного

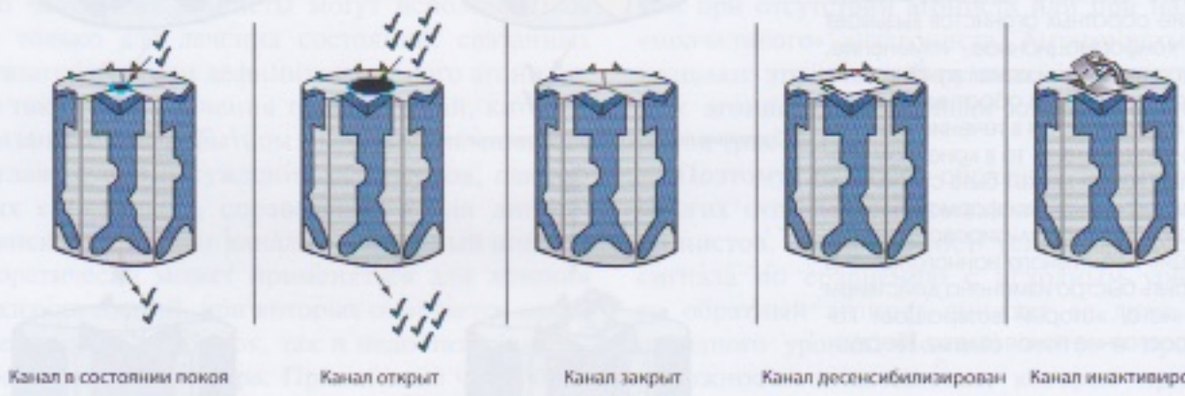


Рис. 3.14. Пять состояний лиганд-зависимых ионных каналов. На рисунке представлены пять известных состояни лиганд-зависимых ионных каналов. В состоянии покоя лиганд-зависимые ионные каналы открываются редко и обла дают конститутивной активностью, которая может (но не обязательно) приводить к определяемой передаче сигнала Открытое состояние лиганд-зависимых ионных каналов делает возможной ионную проводимость, что приводит к пере даче сигнала. В закрытом состоянии лиганд-зависимых ионных каналов поток ионов возникнуть не может, что приводи к снижению передачи сигнала до более низкого уровня, чем наблюдающийся в состоянии покоя. Десенсибилизаци канала — это адаптивное состояние, при котором рецептор перестает отвечать на воздействие агониста, даже есл тот еще связан с ним. Инактивация канала — это состояние, при котором закрытый ионный канал со временем стано вится стабилизированным в неактивной конформации

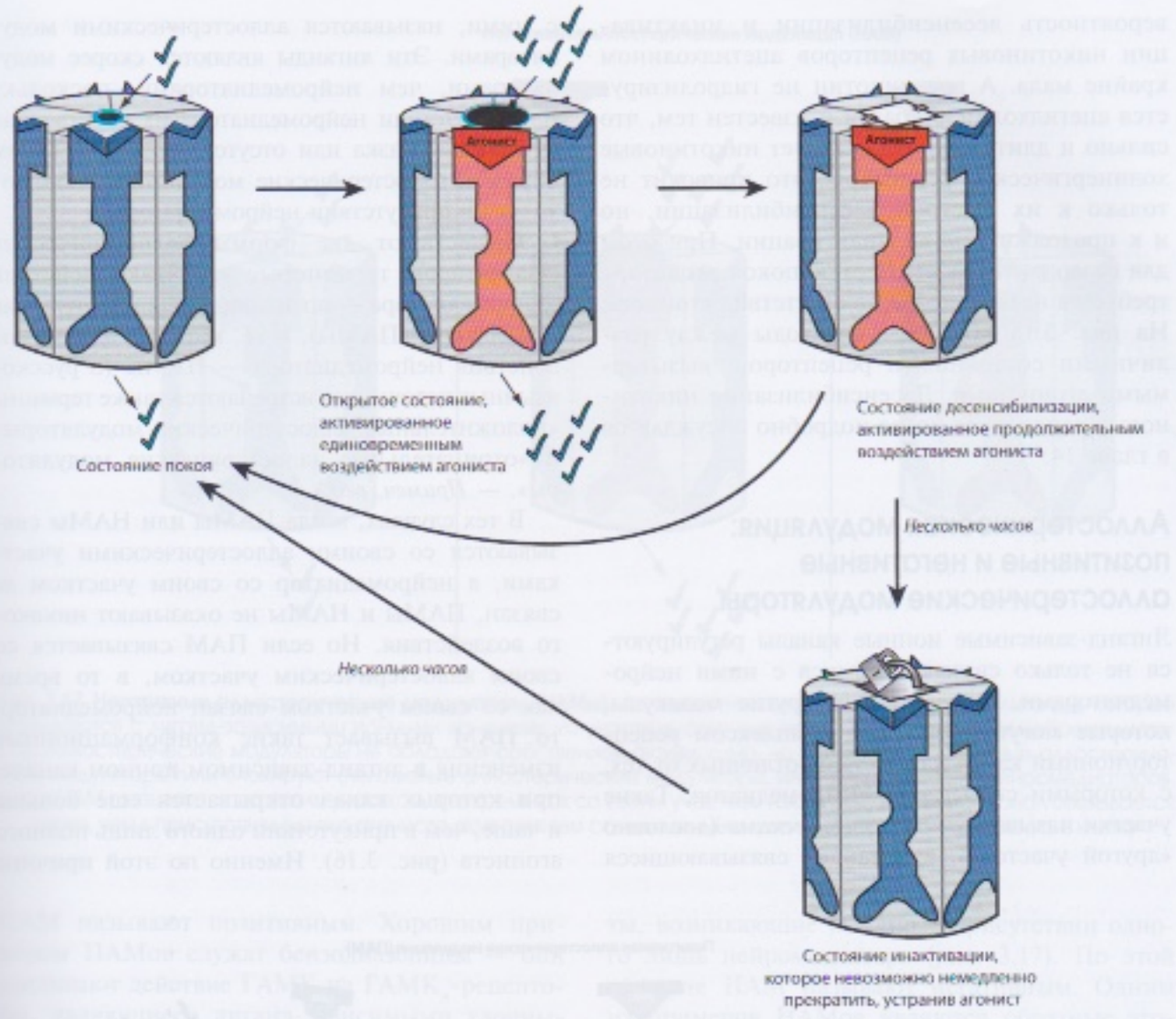


Рис. 3.15. Открытие, десенсибилизация и инактивация посредством агонистов. Агонисты вызывают более частое открытие лиганд-зависимых ионных каналов, увеличивая ионную проводимость по сравнению с состоянием покоя. Продолжительное воздействие агонистов может привести к состоянию десенсибилизации лиганд-зависимого ионного канала, при котором дальнейшей реакции на воздействие агониста не наблюдается, даже если он еще связан с каналом. Немедленное устранение агониста может довольно быстро прекратить это состояние. Однако если агонист остается связанным с каналом в течение более длительного времени, может возникнуть такое конформационное изменение, которое приведет к инактивации ионного канала. Данное состояние невозможно прекратить сразу же после устранения агониста

времени ведет к развитию другого конформационного изменения, при котором рецептор фактически прекращает реагировать на агонист, несмотря на его присутствие. Такой рецептор считается десенсибилизированным (рис. 3.14 и 3.15). Изначально состояние десенсибилизации может быть относительно быстро прекращено в случае устранения агониста (рис. 3.15). Однако если присутствие агониста продолжается более длительное время, порядка нескольких часов, то рецептор перейдет от состояния простой десенсибилизации к состоянию инактивации (см. рис. 3.15). Это состояние невозможно прекратить, просто устранив агонист, поскольку возвращение рецептора к состоянию покоя, находясь в котором он снова будет чувствителен к воздействию агониста, потребует нескольких часов отсутствия агониста (см. рис. 3.15).

Состояние инактивации лучше всего можно продемонстрировать на примере никотиновых холинергических рецепторов — лиганд-зависимых ионных каналов, которые в норме реагируют на эндогенный нейромедиатор ацетилхолин. Ацетилхолин быстро гидролизируется ферментом ацетилхолинэстеразой, который присутствует в большом количестве, поэтому

вероятность десенсибилизации и инактивации никотиновых рецепторов ацетилхолином крайне мала. А вот никотин не гидролизируется ацетилхолинэстеразой и известен тем, что сильно и длительно стимулирует никотиновые холинергические рецепторы, что приводит не только к их быстрой десенсибилизации, но и к продолжительной инактивации. При этом для возвращения к состоянию покоя рецептору требуется несколько часов отсутствия агониста. На рис. 3.15 показаны переходы между различными состояниями рецепторов, вызываемыми агонистами. Десенсибилизация никотиновых рецепторов более подробно обсуждается в главе 14.

Аллостерическая модуляция: позитивные и негативные аллостерические модуляторы

Лиганд-зависимые ионные каналы регулируются не только связывающимися с ними нейромедиаторами. Существуют и другие молекулы, которые могут связаться с комплексом рецептор/ионный канал на участках, отличных от тех, с которыми связывается нейромедиатор. Такие участки называются *аллостерическими* (дословно «другой участок»), а лиганды, связывающиеся с ними, называются аллостерическими модуляторами. Эти лиганды являются скорее модуляторами, чем нейромедиаторами, поскольку при отсутствии нейромедиатора их собственная активность низка или отсутствует вовсе. Таким образом, аллостерические модуляторы работают только в присутствии нейромедиатора.

Существуют две формы аллостерических модуляторов: те, которые усиливают действия нейромедиатора — позитивные аллостерические модуляторы (ПАМы), и те, которые блокируют действия нейромедиатора — НАМы (в русскоязычных источниках встречаются также термины «положительные аллостерические модуляторы» и «отрицательные аллостерические модуляторы». — *Примеч. ред.*).

В тех случаях, когда ПАМы или НАМы связываются со своими аллостерическими участками, а нейромедиатор со своим участком *не* связан, ПАМы и НАМы не оказывают никакого воздействия. Но если ПАМ связывается со своим аллостерическим участком, в то время как со своим участком связан нейромедиатор, то ПАМ вызывает такие конформационные изменения в лиганд-зависимом ионном канале, при которых канал открывается еще больше и чаще, чем в присутствии одного лишь полного агониста (рис. 3.16). Именно по этой причине

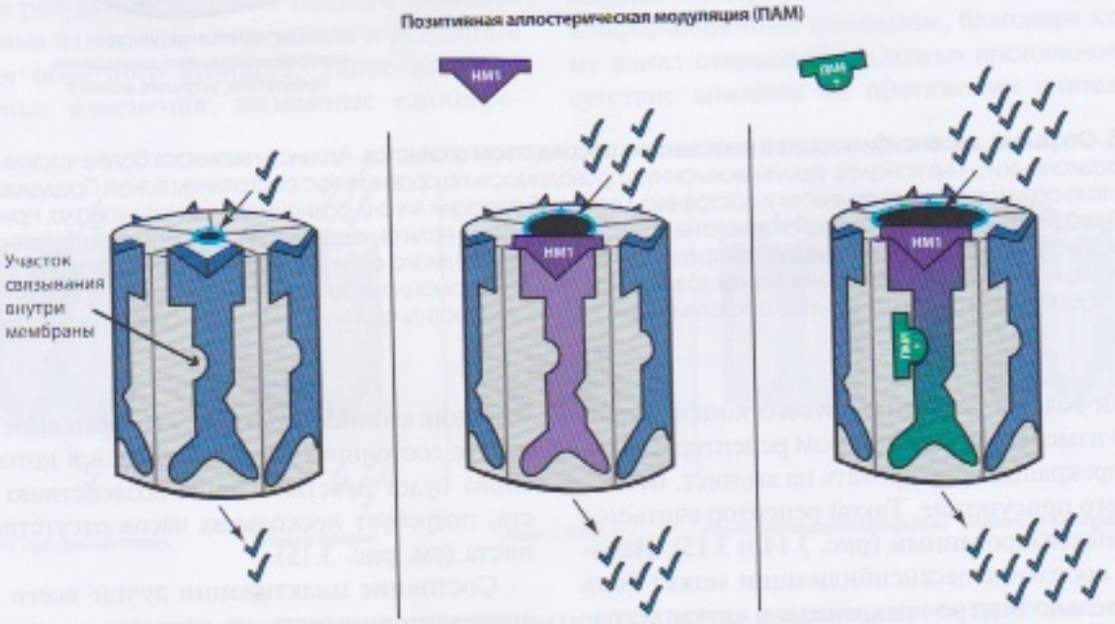


Рис. 3.16. Позитивные аллостерические модуляторы (ПАМы). Аллостерические модуляторы — это лиганды, которые связываются с лиганд-зависимыми ионными каналами на участках, отличных от участков связывания нейромедиаторов. Аллостерические модуляторы не обладают собственной активностью, но усиливают (позитивные аллостерические модуляторы) или блокируют (негативные аллостерические модуляторы) действия нейромедиаторов. Когда позитивный аллостерический модулятор связывается со своим участком, в то время как со своим участком также связан агонист, канал открывается более часто, чем в присутствии одного лишь агониста, позволяя тем самым большему количеству ионов проникнуть в клетку

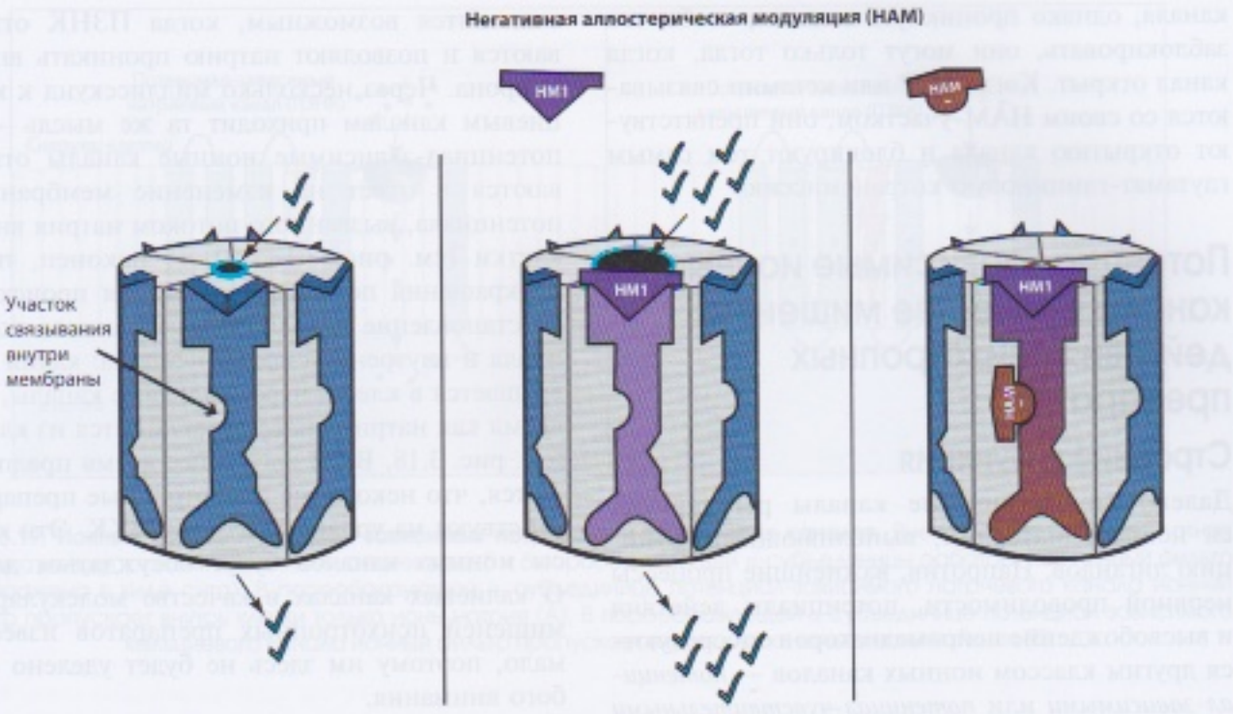


Рис. 3.17. Негативные аллостерические модуляторы (НАМы). Аллостерические модуляторы — это лиганды, которые связываются с лиганд-зависимыми ионными каналами на участках, отличных от участков связывания нейромедиаторов. Аллостерические модуляторы не обладают собственной активностью, но усиливают (позитивные аллостерические модуляторы) или блокируют (негативные аллостерические модуляторы, или НАМы) действия нейромедиаторов. Когда НАМ связывается со своим участком, в то время как со своим участком также связан агонист, канал открывается реже, чем в присутствии одного агониста, позволяя тем самым меньшему количеству ионов проникнуть в клетку

ПАМ называют позитивным. Хорошим примером ПАМов служат бензодиазепины — они усиливают действие ГАМК на $ГАМК_A$-рецепторы, являющиеся лиганд-зависимыми хлорными ионными каналами. ГАМК связывается со своими участками на рецепторном комплексе $ГАМК_A$, в результате чего ионный канал открывается, и поток ионов хлора увеличивается. При этом бензодиазепины, являющиеся агонистами бензодиазепиновых рецепторов, взаимодействуют с другим участком рецепторного комплекса $ГАМК_A$, способствуя усилению потока ионов хлора за счет более сильного либо более частого открытия канала, в результате чего действие ГАМК усиливается. Клинически это проявляется в виде анксиолитического, снотворного, противосудорожного, амнестического и миорелаксирующего действия. В данном случае бензодиазепины действуют как полные агонисты на ПАМ-участке.

В других же случаях, когда НАМ связывается со своим аллостерическим участком, в то время как со своим участком связан нейромедиатор, НАМ вызывает такие конформационные изменения в лиганд-зависимом ионном канале, при которых блокируются или ослабляются эффекты, возникающие обычно в присутствии одного лишь нейромедиатора (рис. 3.17). По этой причине НАМ называют негативным. Одним из примеров НАМов являются обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов. Несмотря на то, что это только экспериментальные вещества, предполагается, что они действуют противоположно полным агонистам бензодиазепиновых рецепторов. Обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов уменьшают поток ионов хлора через канал до такой степени, что в результате развиваются панические атаки и судороги, а также отмечается некоторое улучшение памяти. Данные клинические эффекты противоположны эффектам полных агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Таким образом, один и тот же аллостерический участок может обладать активностью, свойственной как для ПАМ, так и для НАМ, в зависимости от того, какой лиганд связывается с ним: полный агонист или обратный агонист. НАМы NMDA-рецепторов представлены фенциклидином (английская аббревиатура — PCP, также называемый «ангельской пылью») и структурно сходным с ним анестетиком кетамином. Эти вещества связываются с участком кальциевого

канала, однако проникнуть в канал, чтобы его заблокировать, они могут только тогда, когда канал открыт. Когда PCP или кетамин связываются со своим НАМ-участком, они препятствуют открытию канала и блокируют тем самым глутамат-глициновую котрансмиссию.

Потенциал-зависимые ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов

Строение и функция

Далеко не все ионные каналы регулируются нейромедиаторами, выполняющими функцию лигандов. Напротив, важнейшие процессы нервной проводимости, потенциалы действия и высвобождение нейромедиаторов опосредуются другим классом ионных каналов — *потенциал-зависимыми* или *потенциал-чувствительными* ионными каналами. Они называются так из-за того, что их открытие и закрытие регулируются ионным зарядом или потенциалом мембраны, на которой они располагаются. Электрический импульс в нейроне, известный также как потенциал действия, вызывается совокупностью разнообразных нейрохимических и электрических событий нейротрансмиссии. Подробно это обсуждалось в главе 1, где рассматривались химические основы нейротрансмиссии и передачи сигнала.

Ионные составляющие потенциала действия продемонстрированы на рис. 3.18. Первая фаза — поток натрия по градиенту концентрации («с горы») внутрь нейрона, где натрия мало и заряд отрицательный (см. рис. 3.18, А). Это становится возможным, когда ПЗНК открываются и позволяют натрию проникать внутрь нейрона. Через несколько миллисекунд к кальциевым каналам приходит та же мысль — их потенциал-зависимые ионные каналы открываются в ответ на изменение мембранного потенциала, вызванного потоком натрия внутрь клетки (см. рис. 3.18, Б). И наконец, после прекращения потенциала действия происходит восстановление исходного мембранного потенциала и внутренней среды нейрона: калий возвращается в клетку через калиевые каналы, в то время как натрий снова выкачивается из клетки (см. рис. 3.18, В). В настоящее время предполагается, что некоторые психотропные препараты действуют на уровне ПЗНК и ПЗКК. Эти классы ионных каналов будут обсуждаться далее. О калиевых каналах в качестве молекулярных мишеней психотропных препаратов известно мало, поэтому им здесь не будет уделено особого внимания.

Потенциал-зависимые натриевые каналы

Многие структурные характеристики потенциал-зависимых натриевых и кальциевых ионных каналов (ПЗНК и ПЗКК) сходны. У обоих типов есть «пора», представляющая собой непосредственно сам канал, с помощью которого ионы могут перемещаться с одной стороны мембраны на другую. Тем не менее структура потенциал-зависимых ионных каналов значительно сложнее, чем просто отверстие или пора в мембране. Эти каналы представляют собой длинные цепочки аминокислот, которые составляют домены. Четыре отдельных домена соединяются, образуя главную пору, известную как

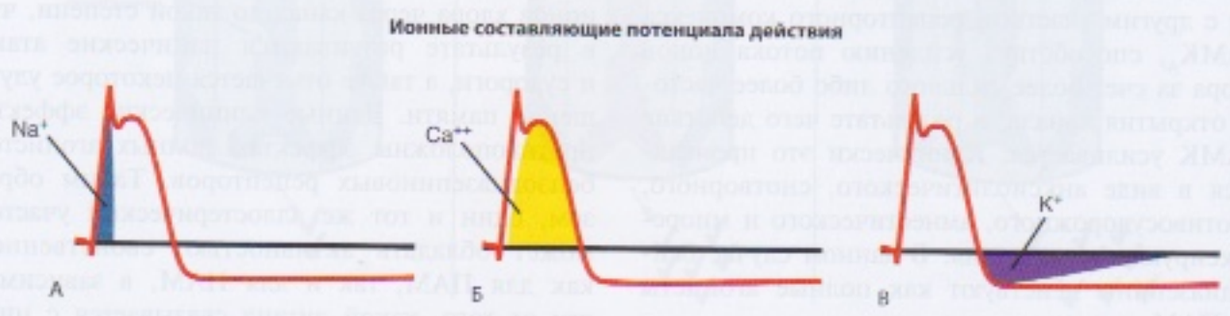


Рис. 3.18. Ионные составляющие потенциала действия. На данном рисунке представлены ионные составляющие потенциала действия. Сначала открываются потенциал-зависимые натриевые каналы, благодаря чему осуществляется поток натрия по градиенту концентрации к отрицательно заряженной внутренней поверхности мембраны (А). Изменение мембранного потенциала, обусловленное потоком натрия внутрь клетки, вызывает открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов и проникновение кальция внутрь клетки (Б). Наконец, после исчезновения потенциала действия калий поступает внутрь клетки, в то время как натрий выкачивается из нее, что восстанавливает исходное значение мембранного потенциала (В)

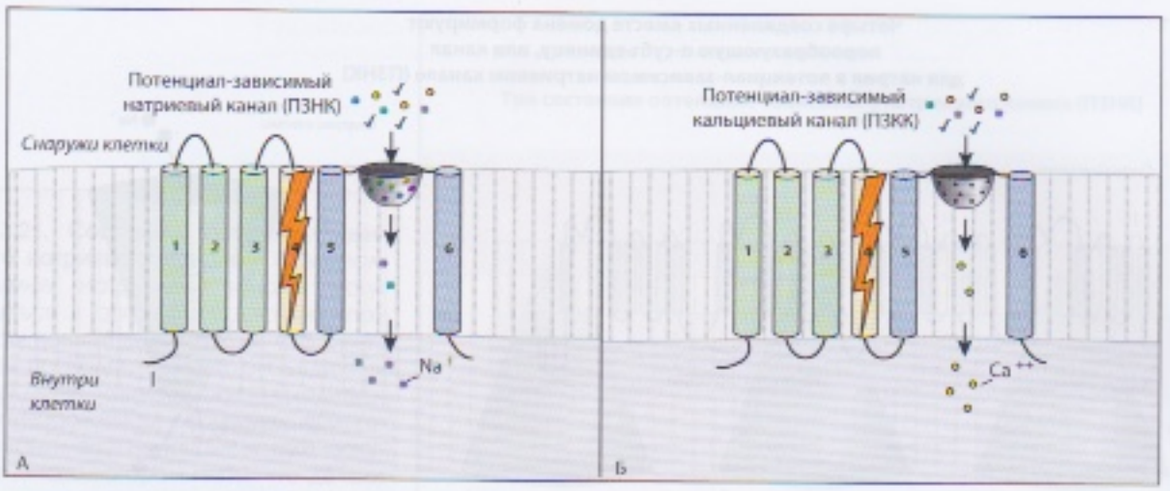


Рис. 3.19. Ионный фильтр потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов. Внеклеточная аминокислотная цепочка между трансмембранными сегментами 5 и 6 порообразующей α-субъединицы работает как ионный фильтр (изображена в виде сита). В порообразующей α-субъединице потенциал-зависимого натриевого канала ионный фильтр пропускает внутрь клетки только ионы натрия (А). В порообразующей α-субъединице потенциал-зависимого кальциевого канала ионный фильтр пропускает внутрь клетки только ионы кальция (Б)

α-субъединица. Кроме того, с этими четырьмя доменами связаны и другие белки, выполняющие, судя по всему, регуляторные функции.

Построим потенциал-зависимый ионный канал с нуля и обсудим известные функции составляющих его белков. Домен порообразующего белка состоит из шести трансмембранных сегментов (рис. 3.19). Трансмембранный сегмент 4 подобно вольтметру способен распознавать разницу в зарядах по обе стороны мембраны и, соответственно, является наиболее электрически чувствительной частью потенциал-зависимого ионного канала. Таким образом, когда трансмембранный сегмент 4 фиксирует изменения заряда мембраны, он способен «предупредить» об этом остальные части белковой молекулы и вызвать конформационные изменения, в результате которых ионный канал откроется либо закроется. Эта общая структура характерна как для ПЗНК (см. рис. 3.19, А), так и для ПЗКК (см. рис. 3.19, Б), однако точные последовательности аминокислот в белковых субъединицах ПЗНК и ПЗКК, очевидно, различны.

Каждый домен потенциал-зависимого ионного канала имеет аминокислотную цепочку, расположенную внеклеточно между трансмембранными сегментами 5 и 6 (см. рис. 3.19). Этот аминокислотный фрагмент служит ионным «фильтром»; он располагается так, что может закрыть наружное отверстие канала. На рисунке он изображен в виде сита, молекулярная конфигурация которого пропускает лишь ионы натрия в левой части рисунка и только ионы кальция в правой части (см. рис. 3.19).

Четыре белка натриевых каналов связываются друг с другом и образуют одну пору ПЗНК (рис. 3.20, А). Внутриклеточные аминокислотные цепочки, связывающие четыре домена вместе, регулируют различные функции натриевого канала. К примеру, аминокислотная цепочка, соединяющая третий и четвертый домены ПЗНК, способна закрывать канал подобно пробке. Такой «инактиватор поры», словно шар на цепи аминокислот, «закупоривает» пору ионного канала с внутренней стороны мембраны (рис. 3.20, А и Б). Эта физическая блокировка отверстия поры напоминает пробки в старых ваннах, которые предотвращали слив воды. Порообразующая субъединица ПЗНК также изображена на рис. 3.20, Б с пустым каналом внутри и инактиватором поры, готовым «закупорить» канал с внутренней стороны.

Во многих учебниках потенциал-зависимые ионные каналы представлены на рисунках таким образом, что наружная поверхность мембраны расположена сверху; таким же образом ионный канал изображен на рис. 3.20, в частях А и Б. Но на данном рисунке также показано, как будет выглядеть канал, если внутренняя часть клетки располагается сверху. Дело в том, что в дальнейшем в этом учебнике ионные каналы зачастую будут изображаться на пресинаптических мембранах, то есть внутренняя часть нейрона будет расположена сверху, а наружная, точнее, синапс, — снизу. Такая ориентация канала

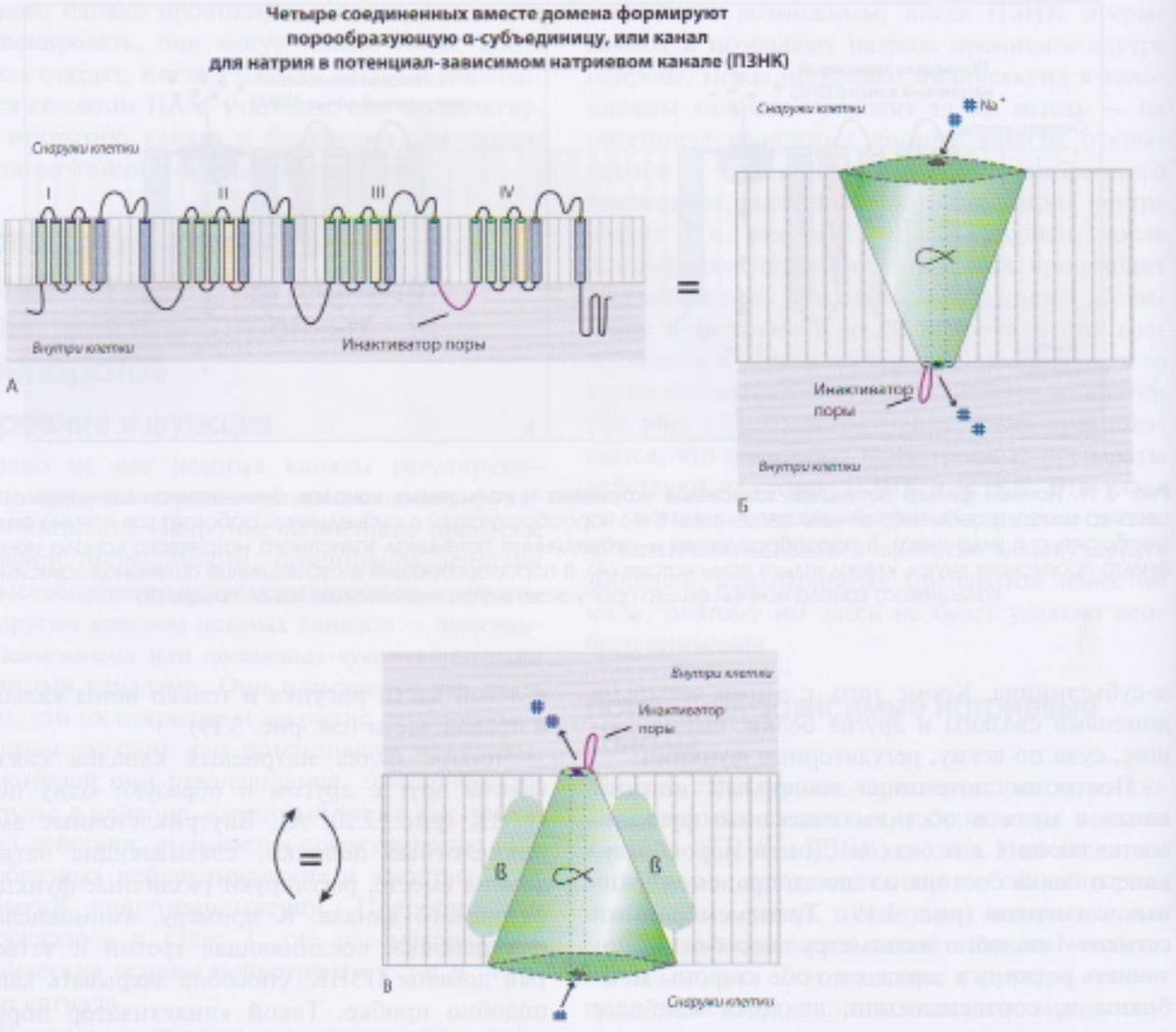


Рис. 3.20. Порообразующая α-субъединица потенциал-зависимого натриевого канала. Порообразующая α-субъединица потенциал-зависимого натриевого канала состоит из четырех доменов (А). Внутриклеточная аминокислотная цепочка между третьим и четвертым доменами действует как инактиватор поры, «закупоривая» канал. Графическая модель α-субъединицы представлена здесь таким образом, что на фрагменте Б сверху расположена внеклеточная часть, а на фрагменте В — внутриклеточная часть

представлена в части В рис. 3.20. В любом случае натрий остается снаружи нейрона, когда канал закрыт или инактивирован, и устремляется внутрь нейрона, когда канал открыт, активирован, а пора не заблокирована инактивирующей аминокислотной цепочкой.

ПЗНК могут иметь один или несколько регуляторных белков, некоторые из них называются β-субъединицами. Располагаясь трансмембранно, они примыкают к порообразующей α-субъединице (см. рис. 3.20, В). Функция этих β-субъединиц еще недостаточно ясна, возможно, они модифицируют действия α-субъединицы и, таким образом, косвенно влияют на открытие и закрытие канала. Возможно, что β-субъединицы являются фосфопротеинами и что степень их влияния на регуляцию ионного канала определяется тем, фосфорилированы они или дефосфорилированы. Более того, сама α-субъединица может быть фосфопротеином, фосфорилирование которого возможно регулируется каскадами передачи сигнала, в результате чего увеличивается либо уменьшается чувствительность ионного канала к изменениям в ионной среде. В главе 1 данное явление рассматривалось в рамках обсуждения каскадов передачи сигнала; ионные каналы в некоторых случаях могут выступать в роли третичных, четвертичных и последующих мессенджеров, активируемых нейротрансмиссией. Как β-субъединицы,

Рис. 3.21. Состояния потенциал-зависимого натриевого канала. Потенциал-зависимые натриевые каналы могут находиться в открытом состоянии, при котором ионный канал открыт и активен, а ионы проходят через α-субъединицу (слева). Они также могут находиться в инактивированном состоянии, при котором канал еще не закрыт, но уже «закупорен» инактиватором поры, что делает невозможным поток ионов (посередине). Наконец, конформационные изменения в ионном канале могут привести к его закрытию, и это третье состояние (справа)

так и сама α-субъединица могут иметь различные участки, на которые могут воздействовать различные психотропные препараты, в особенности антиконвульсанты, часть из которых также применяется в качестве стабилизаторов настроения либо препаратов для лечения хронической боли. Конкретные лекарственные препараты более подробно будут обсуждаться в главах, посвященных стабилизаторам настроения (см. главу 8) и боли (см. главу 10).

На рис. 3.21 изображены три различных состояния ПЗНК. Канал может быть открытым и активным, в таком состоянии возможен максимальный поток ионов через α-субъединицу (см. рис. 3.21, А). Когда натриевому каналу нужно остановить поток ионов, у него есть два состояния, которые позволяют сделать это. В одном случае закрытие поры инактиватором и прекращение ионного тока происходит настолько быстро, что канал даже не успевает закрыться (см. рис. 3.21, Б). В другом состоянии инактивации канал закрывается за счет конформационных изменений самого ионного канала (см. рис. 3.21, В). Механизм инактивации поры, возможно, используется для быстрой инактивации, а механизм закрытия канала — для более устойчивой инактивации, но данный аспект недостаточно изучен.

Существует множество подтипов натриевых каналов, но в настоящее время их различия по локализации в головном мозге, функциям и взаимодействиям с лекарственными препаратами лишь начинают выясняться. Различные натриевые каналы могут являться теми участками, на которые воздействуют некоторые антиконвульсанты, часть из которых способна стабилизировать настроение и устранять боль, что вызывает интерес психофармакологов. Вероятно, большинство применяемых в настоящее время антиконвульсантов воздействует на различные молекулярные участки, в том числе на те, которые располагаются на ионных каналах различных типов. Специфические действия конкретных лекарственных препаратов будут обсуждаться в главах, посвященных отдельным расстройствам.

Потенциал-зависимые кальциевые каналы

Потенциал-зависимые кальциевые и натриевые каналы во многом схожи. Как и родственные им натриевые каналы, ПЗКК также имеют домены с шестью трансмембранными сегментами. Четвертый сегмент также является «вольтметром», а внеклеточная цепочка аминокислот, связывающая сегменты 5 и 6, действует как ионный фильтр, только в данном случае внутрь клетки проходит кальций, а не натрий (см. рис. 3.19, Б). Конечно, точные последовательности аминокислот в натриевом и кальциевом каналах отличаются, но в целом их организация и структура очень похожи.

Подобно ПЗНК, ПЗКК также состоит из связанных друг с другом четырех доменов, формирующих пору, которая называется α_1-субъединицей (рис. 3.22). Аминокислотная цепочка, соединяющая домены, также обладает функциональной активностью и способна регулировать работу кальциевого канала, однако ее функции отличаются от таковых в натриевых

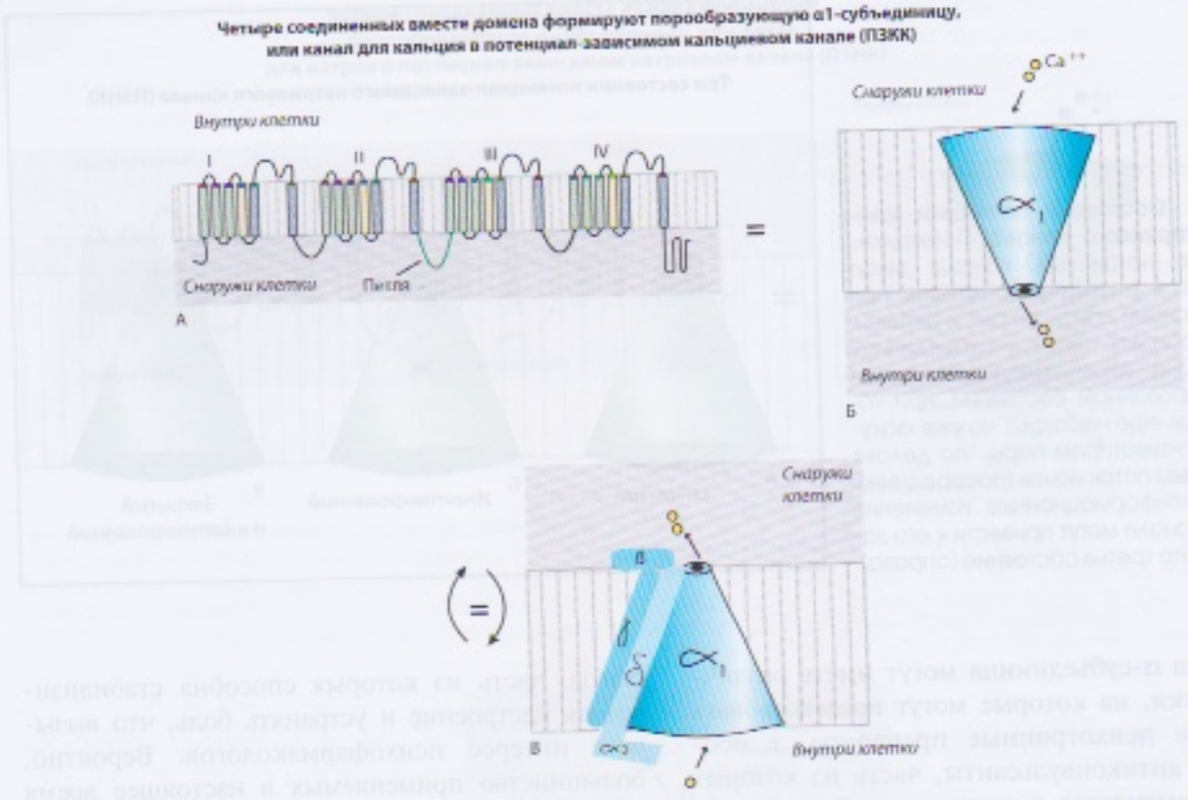


Рис. 3.22. Порообразующая α_1-субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала. Порообразующая α_1-субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала состоит из четырех доменов (А). Аминокислотная цепочка между вторым и третьим доменами действует как «петля» для соединения с синаптическими пузырьками, контролируя тем самым высвобождение нейромедиатора (А). Графическая модель α_1-субъединицы представлена здесь таким образом, что на рис. Б сверху расположена внеклеточная часть, а на рис. В — внутриклеточная часть

каналах. В ПЗКК нет такого инактиватора поры, действующего по типу пробки, который был описан для ПЗНК. Вместо этого аминокислоты, соединяющие второй и третий домены потенциал-зависимого кальциевого канала, действуют как «петля», которая захватывает синаптические пузырьки и регулирует высвобождение нейромедиатора в синапс в ходе нейротрансмиссии (см. рис. 3.22, А и 3.23). На рис. 3.22, Б кальциевый канал изображен таким образом, что наружная поверхность клеточной мембраны располагается сверху, а на рис. 3.22, В изображение перевернуто и сверху располагается внутренняя поверхность клеточной мембраны. Это позволяет увидеть, как будут выглядеть каналы в различных пространственных конфигурациях. В любом случае, когда канал открывается и поток ионов становится возможным, то направлен он будет снаружи внутрь клетки.

К порообразующей α_1-субъединице ПЗКК примыкают несколько белков, которые называются γ, β и $\alpha_2\delta$. На рис. 3.22, В показаны проходящие сквозь мембрану γ-субъединицы, цитоплазматические β-субъединицы и белок $\alpha_2\delta$, интересный тем, что состоит из двух частей: трансмембранной δ-части и внеклеточной α_2-части (см. рис. 3.22, В). Лишь в настоящее время начинают становиться понятными функции всех этих белков, связанных с порообразующей α_1-субъединицей потенциал-зависимого кальциевого канала. Белок $\alpha_2\delta$ является мишенью для некоторых психотропных препаратов, в частности для антиконвульсантов прегабалина и габапентина. Кроме того, этот белок может принимать участие в регуляции конформационных изменений ионного канала, в результате чего изменяется режим его открытия и закрытия.

Как и следовало бы ожидать, у ПЗКК есть несколько подтипов (табл. 3.4). Огромное множество ПЗКК указывает на то, что термин «кальциевый канал» является слишком общим и на самом деле может вызвать путаницу. Например, кальциевые каналы, относящиеся к лиганд-зависимым ионным каналам, рассмотренным в предыдущем разделе (в частности, глутаматные, а также никотиновые холинергические ионотропные рецепторы), являются представителями совершенно другого класса ионных

Открытие пресинаптических потенциал-зависимых кальциевых каналов N или P/Q вызывает высвобождение нейромедиатора

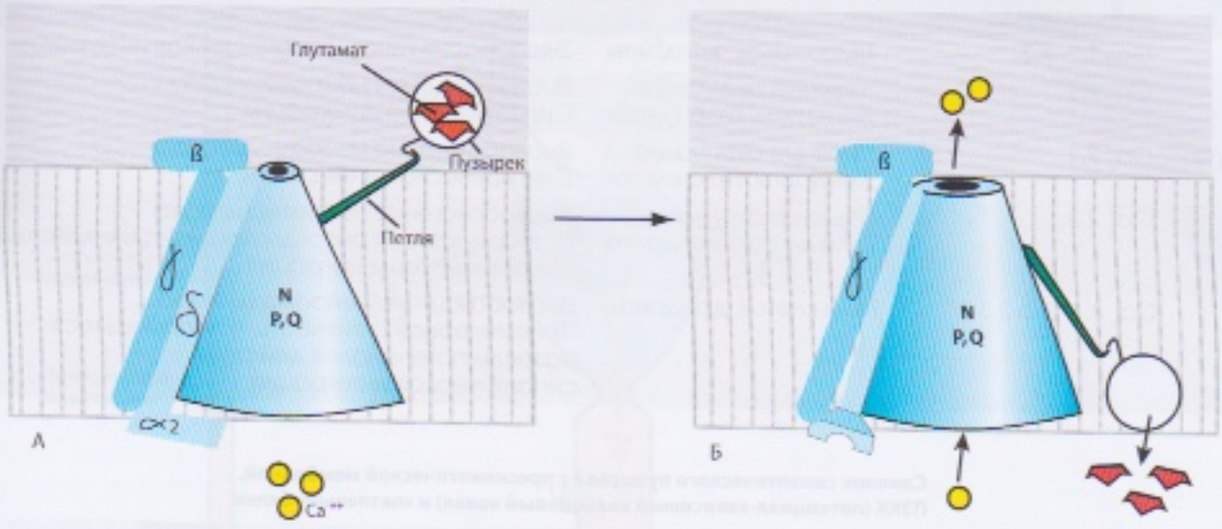


Рис. 3.23. Потенциал-зависимые кальциевые каналы N и P/Q. Наиболее значимые с точки зрения психофармакологии потенциал-зависимые кальциевые каналы — это каналы N и P/Q. Эти ионные каналы являются пресинаптическими и участвуют в регуляции высвобождения нейромедиаторов. Внутриклеточные аминокислоты, связывающие второй и третий домены α_1-субъединицы, образуют петлю, на которую цепляются синаптические пузырьки (А). Когда поступает нервный импульс, петля «выстреливает», что приводит к высвобождению нейромедиатора (Б)

каналов, нежели обсуждаемые здесь ПЗКК. Как уже упоминалось, для того чтобы отличить кальциевые каналы, относящиеся к рассмотренному ранее классу ионных капалов от ПЗКК, их называют лиганд-зависимыми ионными каналами, ионотропными рецепторами, или рецепторами, связанными с ионными каналами.

Среди специфических подтипов ПЗКК наибольший интерес в психофармакологии вызывают пресинаптические каналы, которые регулируют высвобождение нейромедиаторов и являются мишенями для некоторых психотропных препаратов. Обозначения подтипов ПЗКК представлены в табл. 3.4, и такие каналы называются N- или P/Q-каналами.

Другим хорошо известным подтипом ПЗКК является L-канал. Функции этого канала в ЦНС все еще не выяснены. Однако эти каналы также были обнаружены в гладкомышечных клетках сосудов, где они регулируют артериальное давление. Здесь с ними взаимодействуют дигидропиридиновые «блокаторы кальциевых каналов» — лекарственные препараты, обладающие антигипертензивным действием, то есть снижающие артериальное давление. Для психофармакологов также интересны каналы R и T, поскольку с ними могут взаимодействовать некоторые антиконвульсанты и психотропные препараты, однако точная роль этих каналов до сих пор не выяснена.

Пресинаптические N и P/Q ПЗКК играют особую роль в регуляции высвобождения нейромедиаторов, поскольку они связаны молекулярными «петлями» с синаптическими пузырьками (рис. 3.23). Синаптические пузырьки буквально прицеплены к этим каналам. Некоторые специалисты сравнивают это с пистолетом с взведенным курком, который заряжен нейромедиатором, находящимся в пулях синаптических пузырьков (рис. 3.23, А), и готов выстрелить в постсинаптический нейрон, как только поступит нервный импульс (см. рис. 3.23, Б). На рис. 3.24 представлены некоторые структурные особенности «петлевых» белков — тех молекулярных связей, которые соединяют N и P/Q ПЗКК с синаптическими пузырьками. Если лекарственный препарат препятствует открытию канала и проникновению кальция внутрь, то синаптический пузырек остается привязанным к потенциал-зависимому кальциевому каналу. Так может быть предотвращена нейротрансмиссия, и это может оказаться желательным в случае состояний, характеризующихся ее чрезмерной интенсивностью, таких как боль, судорожные припадки, мания или тревога. Этим, возможно, объясняется действие некоторых антиконвульсантов.

Действительно, именно высвобождение нейромедиатора является *raison d'être* (франц. — смысл существования) пресинаптических

Таблица 3.4. Подтипы потенциал-зависимых кальциевых каналов

Тип	Порообразующая субъединица	Локализация	Функция
L	Ca_v 1.2, 1.3	Тела клеток, дендриты	Экспрессия генов, синаптическая интеграция
N	Ca_v 2.2	*Нервные окончания* Дендриты, тела клеток	*Высвобождение нейромедиатора* Синаптическая интеграция
P/Q	Ca_v 2.1	*Нервные окончания* Дендриты, тела клеток	*Высвобождение нейромедиатора* Синаптическая интеграция
R	Ca_v 2.3	*Нервные окончания* Тела клеток, дендриты	*Высвобождение нейромедиатора* Повторяющиеся разряды потенциалов действия, синаптическая интеграция
T	Ca_v 3.1, 3.2, 3.3	Тела клеток, дендриты	*Высвобождение нейромедиатора* Пейсмекерная активность, повторяющиеся разряды потенциалов действия, синаптическая интеграция

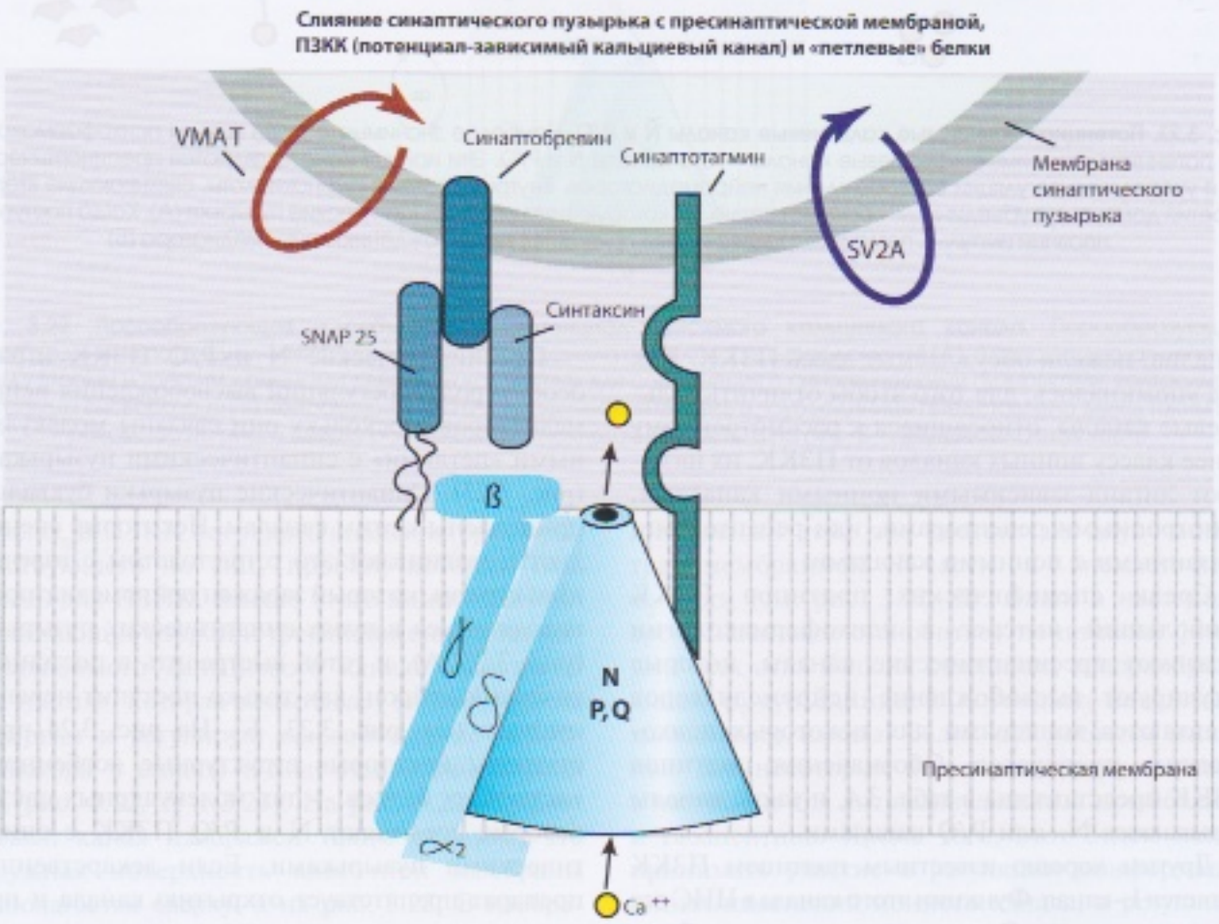


Рис. 3.24. «Петлевые» белки. Представленные на рисунке белки, связывающие потенциал-зависимые кальциевые каналы с синаптическими пузырьками, называются «петлевыми» белками. Они включают в себя SNAP 25, синаптобревин, синтаксин и синаптотагмин. VMAT (везикулярный транспортёр моноаминов) показан слева. Другой транспортёр, SV2A, изображен справа. Его механизм действия полностью еще не выяснен, однако известно, что с этим участком связывается антиконвульсант леветирацетам

потенциал-зависимых N- и P/Q-каналов. Когда нервный импульс охватывает пресинаптическую область, изменяется заряд мембраны, что в свою очередь открывает ПЗКК и позволяет кальцию проникнуть внутрь клетки. Это приводит к тому, что синаптические пузырьки прикрепляются к пресинаптической мембране и сливаются с ней, выбрасывая свое нейромедиаторное содержимое в синапс и обеспечивая тем самым нейротрансмиссию (рис. 3.25 и 3.26). Такое пре-

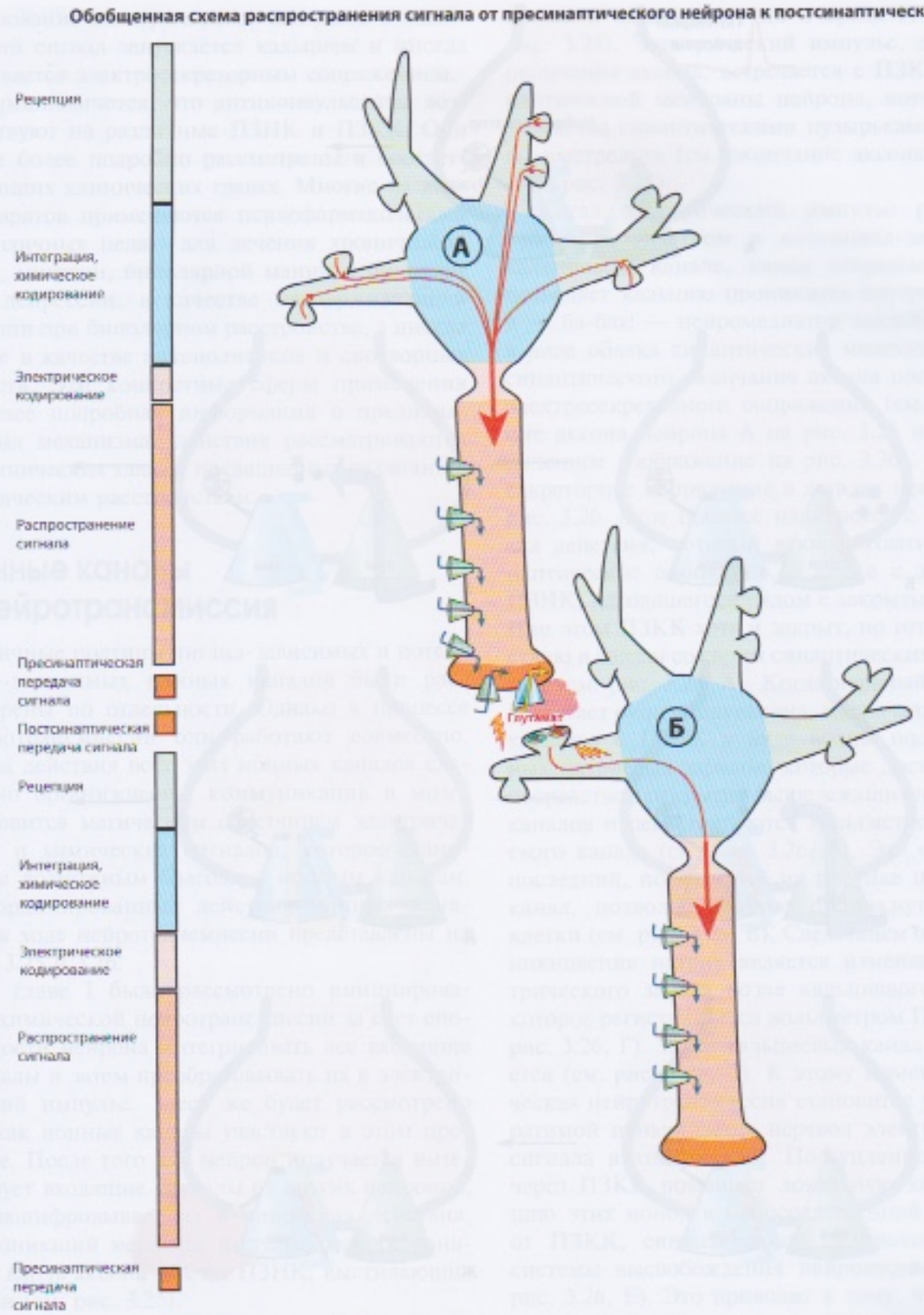


Рис. 3.25. Распространение сигнала. На данном рисунке в общем виде показано распространение сигнала от пресинаптического нейрона к постсинаптическому. Нервный импульс возникает в нейроне А. Потенциал действия распространяется по аксону за счет потенциал-зависимых натриевых каналов, пока не достигнет потенциал-зависимых кальциевых каналов, расположенных на окончании аксона. Потенциал-зависимые кальциевые каналы связаны с синаптическими пузырьками, которые заполнены нейромедиаторами. Открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов и последующий поток кальция внутрь клетки приводят к высвобождению нейромедиатора в синапс. Прибытие нейромедиатора к постсинаптическим рецепторам, расположенным на дендрите нейрона Б, вызывает деполяризацию мембраны этого нейрона и последующее постсинаптическое распространение сигнала

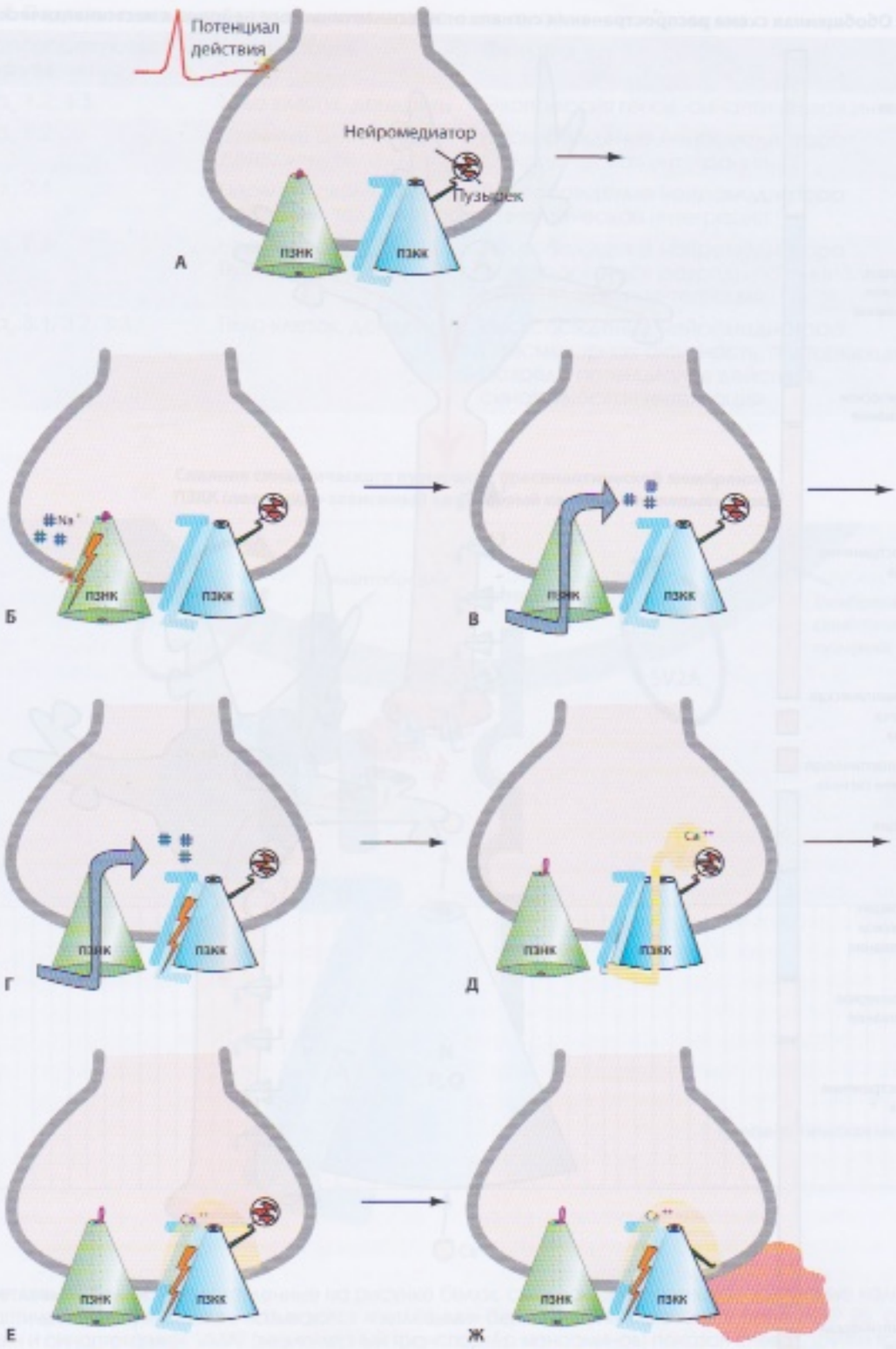


Рис. 3.26. Электросекреторное сопряжение. На данном рисунке в деталях показано электросекреторное сопряжение. Потенциал действия кодируется нейроном и направляется к окончанию аксона с помощью потенциал-зависимых натриевых каналов, расположенных на протяжении всего аксона (А). Высвобождаемый этими каналами натрий вызывает открытие потенциал-зависимого натриевого канала, расположенного на окончании аксона (Б), что приводит к проникновению натрия в пресинаптический нейрон (В). Поток натрия изменяет электрический заряд потенциал-зависимого кальциевого канала (Г), что вызывает его открытие и последующий поток кальция в клетку (Д). Повышение концентрации кальция внутри нейрона (Е) приводит к тому, что синаптический пузырек прикрепляется к пресинаптической мембране и сливается с ней, что, в свою очередь, приводит к высвобождению нейромедиатора (Ж)

образование электрического импульса в химический сигнал запускается кальцием и иногда называется электросекреторным сопряжением.

Предполагается, что антиконвульсанты воздействуют на различные ПЗНК и ПЗКК. Они будут более подробно рассмотрены в соответствующих клинических главах. Многие из этих препаратов применяются психофармакологами в различных целях: для лечения хронической боли, мигрени, биполярной мании и биполярной депрессии, в качестве поддерживающей терапии при биполярном расстройстве, а иногда также в качестве анксиолитиков и снотворных средств. Эти конкретные сферы применения и более подробная информация о предполагаемых механизмах действия рассматриваются в клинических главах, посвященных различным психическим расстройствам.

Ионные каналы и нейротрансмиссия

Различные подтипы лиганд-зависимых и потенциал-зависимых ионных каналов были рассмотрены по отдельности. Однако в процессе нейротрансмиссии они работают совместно. Когда действия всех этих ионных каналов слаженно организованы, коммуникация в мозге становится магическим сочетанием электрических и химических сигналов, которое становится возможным благодаря ионным каналам. Скоординированные действия ионных каналов в ходе нейротрансмиссии представлены на рис. 3.25 и 3.26.

В главе 1 было рассмотрено инициирование химической нейротрансмиссии за счет способности нейрона интегрировать все входящие сигналы и затем преобразовывать их в электрический импульс. Здесь же будет рассмотрено то, как ионные каналы участвуют в этом процессе. После того как нейрон получает и интегрирует входящие сигналы от других нейронов, он зашифровывает их в потенциал действия, а возникший нервный импульс распространяется вдоль аксона за счет ПЗНК, выстилающих аксон (см. рис. 3.25).

Потенциал действия можно сравнить с зажиганием фитиля, который разгорается от начального сегмента аксона до окончания (терминали) аксона. Продвижение пламени по фитилю осуществляется с помощью последовательности ПЗНК, которые открываются друг за другом, что позволяет натрию проникать в нейрон, а возникшему электрическому импульсу — переноситься к следующему по очереди ПЗНК (см. рис. 3.25). Электрический импульс, достигнув окончания аксона, встречается с ПЗКК пресинаптической мембраны нейрона, которые уже заряжены синаптическими пузырьками и готовы выстрелить (см. окончание аксона нейрона А на рис. 3.25).

Когда электрический импульс регистрируется вольтметром в потенциал-зависимом кальциевом канале, канал открывается, что позволяет кальцию проникнуть внутрь клетки, и — ба-бах! — нейромедиатор высвобождается в виде облака синаптических молекул из пресинаптического окончания аксона посредством электросекреторного сопряжения (см. окончание аксона нейрона А на рис. 3.25 и его увеличенное изображение на рис. 3.26). Электросекреторное сопряжение в деталях показано на рис. 3.26. Этот процесс начинается с потенциала действия, который вскоре охватит пресинаптическое окончание, а также с закрытого ПЗНК, находящегося рядом с закрытым ПЗКК. При этом ПЗКК хоть и закрыт, но готов к действию и связан со своим синаптическим пузырьком (см. рис. 3.26, А). Когда нервный импульс достигает окончания аксона, то сначала он сталкивается с ПЗНК в виде волны положительных натриевых зарядов, которые доставляются посредством открытий вышележащих натриевых каналов и регистрируются вольтметром натриевого канала (см. рис. 3.26, Б). Это открывает последний, показанный на рисунке натриевый канал, позволяя натрию проникнуть внутрь клетки (см. рис. 3.26, В). Следствием этого проникновения натрия является изменение электрического заряда возле кальциевого канала, которое регистрируется вольтметром ПЗКК (см. рис. 3.26, Г). Затем кальциевый канал открывается (см. рис. 3.26, Д). К этому моменту химическая нейротрансмиссия становится уже необратимой и начинается перевод электрического сигнала в химический. Поступление кальция через ПЗКК повышает локальную концентрацию этих ионов в непосредственной близости от ПЗКК, синаптических пузырьков и всей системы высвобождения нейромедиатора (см. рис. 3.26, Е). Это приводит к тому, что синаптический пузырек прикрепляется к внутренней поверхности пресинаптической мембраны, а затем сливается с ней, выбрасывая свое нейромедиаторное содержимое в синапс, за пределы клеточной мембраны (см. рис. 3.26, Ж). Этот удивительный процесс происходит практически мгновенно и благодаря множеству ПЗКК происходит одновременное высвобождение нейро-

медиаторов из многочисленных синаптических пузырьков.

К настоящему моменту была представлена лишь половина последовательных явлений химической нейротрансмиссии. Вторая половина происходит с другой стороны синапса. Это прием высвободившегося нейромедиатора, который теперь происходит в нейроне Б (см. рис. 3.25). Высвободившийся нейромедиатор способен создать следующий нервный импульс в нейроне Б. На рис. 3.25 обобщенно представлен весь процесс, который начинается с генерирования нервного импульса и его распространения по нейрону А к окончанию, продолжается в передаче сигнала к нейрону Б за счет химической нейротрансмиссии и завершается распространением этого второго нервного импульса по нейрону Б. ПЗНК участвуют в распространении первного импульса по пресинаптическому нейрону А, после чего ПЗКК в этом же нейроне обеспечивают высвобождение нейромедиатора глутамата. Лиганд-зависимые ионные каналы дендритов постсинаптического нейрона Б получают этот входящий химический сигнал и переводят его обратно в первный импульс, который затем распространяется по нейрону Б посредством ПЗНК этого нейрона. Также лиганд-зависимые ионные каналы постсинаптического нейрона Б переводят глутаматный химический сигнал в другой тип электрического явления, называемого долговременной потенциацией, которая вызывает изменения в функционировании нейрона Б.

Заключение

Ионные каналы являются ключевыми мишенями для многих психотропных препаратов. Это не удивительно, поскольку эти мишени играют ведущую роль в регуляции химической нейротрансмиссии и каскадов передачи сигнала.

Существует два основных класса ионных каналов: лиганд-зависимые и потенциал-зависимые ионные каналы. Открытие лиганд-зависимых ионных каналов регулируется нейромедиаторами, тогда как открытие потенциал-зависимых ионных каналов регулируется за счет заряда мембраны, на которой они расположены.

Лиганд-зависимые ионные каналы являются одновременно ионными каналами и рецепторами. Зачастую их также называют ионотропными рецепторами и рецепторами, связанными с ионными каналами. Один из подклассов лиганд-зависимых ионных каналов обладает пентамерной структурой и включает в себя $ГАМК_A$-рецепторы, никотиновые холинергические рецепторы, серотониновые рецепторы 3-го типа и глициновые рецепторы. Другой подкласс лиганд-зависимых ионных каналов обладает тетрамерной структурой и включает в себя многие из глутаматных рецепторов, в том числе AMPA-рецепторы, каинатные рецепторы и NMDA-рецепторы.

Действие лигандов на лиганд-зависимые ионные каналы осуществляется в пределах всего спектра агонистической активности: от полных агонистов и частичных агонистов до антагонистов и обратных агонистов. Лиганд-зависимые ионные каналы могут регулироваться не только нейромедиаторами, действующими в качестве агонистов, но и молекулами, взаимодействующими с другими участками на рецепторе. Эти молекулы могут усиливать действие нейромедиатора, являющегося агонистом (в таком случае они являются позитивными аллостерическими модуляторами, ПАМами), либо ослаблять его действие (в таком случае это негативные аллостерические модуляторы, НАМы). Кроме того, эти рецепторы могут находиться в различных состояниях: открытом, состоянии покоя, закрытом, инактивированном и десенсибилизированном.

Ионные каналы второго основного класса называются потенциал-зависимыми, или потенциал-чувствительными, поскольку они открываются и закрываются под действием электрического заряда мембраны. В данном классе наибольший интерес для психофармакологов представляют ПЗНК и ПЗКК. Многие антиконвульсанты связываются с различными участками на данных каналах и за счет этого могут оказывать свое противосудорожное действие, а также выступать в качестве стабилизаторов настроения, препаратов для лечения хронической боли, анксиолитиков и снотворных средств.

Глава

4 Психоз и шизофрения

Спектр симптомов шизофрении 95
Клиническое описание психоза 95
Шизофрения — это больше, чем психоз 97
За пределами позитивных и негативных симптомов шизофрении 100
Симптомы шизофрении, характерные не только для шизофрении 101
Нейронные контуры головного мозга и группы симптомов шизофрении 102

Нейромедиаторы и нейронные контуры при шизофрении 102
Дофамин 102
Глутамат 112

Развитие нервной системы и генетика при шизофрении 130

Нейровизуализация нейронных контуров при шизофрении 139
Визуализационная генетика и эпистаз 143

Заключение 145

Сложно дать определение термину «психоз». Этот термин часто употребляется некорректно, причем не только в средствах массовой информации, но, к сожалению, и среди специалистов в области психического здоровья. Понятие психоза окружено стигмой и страхом, и иногда для обозначения психоза используют уничижительный термин «сумасшествие». В данной главе не перечисляются диагностические критерии различных психических расстройств, основным или дополнительным свойством которых является психоз. Эту информацию читатель может найти в таких справочных источниках, как DSM и МКБ (*Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем*). Несмотря на то, что в данной главе особое внимание уделяется шизофрении, психоз будет рассматриваться как синдром, связанный с различными заболеваниями, для лечения которых применяются антипсихотические препараты.

Спектр симптомов шизофрении

Клиническое описание психоза

Психоз представляет собой синдром (то есть сочетание симптомов), который может быть связан с различными психическими расстройствами, но сам по себе не является специфическим расстройством в рамках таких диагностических классификаций, как DSM и МКБ. Как минимум, под психозом подразумевают наличие бреда и/или галлюцинаций. Как правило, психоз также проявляется грубыми искажениями восприятия реальности, дезорганизованным поведением и речью.

Таким образом, психоз можно рассматривать как комплекс симптомов, при котором нарушаются умственные способности, аффективные реакции, способность воспринимать реальность, общаться и взаимодействовать с другими людьми. Психотические симптомы являются определяющими признаками психотических расстройств. Однако существуют и другие расстройства, при которых психотические симптомы также могут иметь место, но при этом не являются обязательными для постановки диагноза.

Расстройства, при которых **наличие психоза в качестве *определяющего диагностического признака* является обязательным**, включают в себя шизофрению, психотические расстройства, возникающие вследствие употребления психоактивных веществ (то есть вызванные наркотиками), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство и психотическое расстройство, возникшее вследствие общего медицинского состояния (табл. 4.1). Расстройства, при которых **психотические симптомы являются *дополнительным признаком* и необязательно присутству-**

ют (могут быть, но могут и не быть), включают в себя манию, депрессию, а также некоторые когнитивные расстройства, такие как деменция при болезни Альцгеймера (табл. 4.2).

Таблица 4.1. Расстройства, при которых психоз является определяющим признаком

Шизофрения
Психотические расстройства, возникающие вследствие употребления психоактивных веществ (то есть вызванные наркотиками)
Шизофреноформное расстройство
Шизоаффективное расстройство
Бредовое расстройство
Кратковременное психотическое расстройство
Психотическое расстройство, возникшее вследствие общего медицинского состояния

Таблица 4.2. Расстройства, при которых психотические симптомы являются дополнительными признаками

Мания
Депрессия
Когнитивные расстройства
Деменция при болезни Альцгеймера

Сам по себе психоз может быть параноидным, дезорганизованным/возбужденным или депрессивным. Расстройства восприятия и двигательные нарушения могут быть связаны с любым из типов психоза. *Расстройства восприятия* включают в себя слышимые пациентом галлюцинаторные голоса, которые могут обвинять, упрекать, угрожать наказанием (тем самым вызывая дистресс); зрительные видения; тактильные, вкусовые или обонятельные галлюцинации; измененное восприятие знакомых людей и вещей. К *двигательным нарушениям* относятся вычурные, ригидные позы, явные признаки напряжения; неуместные усмешки или хихиканье; своеобразные повторяющиеся жесты; речь, ворчание или бормотание, обращенные к самому себе; оглядывание вокруг, словно пациент слышит голоса.

Параноидный психоз характеризуется параноидными проекциями, воинственной враждебностью и грандиозной экспансивностью. *Параноидные проекции* проявляются поглощенностью бредовыми убеждениями; пациенты полагают, что другие люди говорят о них; верят в то, что их преследуют или состоят в заговоре против них; верят в то, что внешние силы контролируют их действия. *Воинственная враждебность* — это вербальное выражение враждебных чувств; проявляется враждебным, презрительным отношением, угрюмостью, раздражительностью, ворчливостью, склонностью к жалобам и упрекам. Такие пациенты имеют тенденцию обвинять других в своих проблемах, выражают чувство обиды, подозрительны по отношению к другим людям. *Грандиозная экспансивность* проявляется в выражении превосходства; пациенты слышат голоса, которые хвалят и превозносят их; верят в то, что обладают необычными способностями, являются известными личностями или что имеют божественную миссию.

Дезорганизованный/возбужденный психоз проявляется дезорганизацией мышления, дезориентировкой и возбуждением. *Дезорганизация мышления* характеризуется бессвязными или не относящимися к вопросу ответами, отхождением от темы, использованием неологизмов либо повторением определенных слов или фраз. *Дезориентировка* предполагает незнание своего местонахождения, времени года, даты или своего собственного возраста. Проявления *возбуждения* включают в себя безудержное выражение чувств, ускоренную речь, приподнятое настроение, отношение превосходства, самодраматизацию или драматизацию своих симптомов, громкую и оживленную речь, гиперактивность или беспокойство, а также речевую расторможенность.

Депрессивный психоз характеризуется психомоторной заторможенностью, апатией, тревожным самонаказанием и самообвинением. *Психомоторная заторможенность* и *апатия* проявляются замедлением речи, безразличием к собственному будущему, неменяющимся выражением лица, замедлением движений, снижением памяти на недавние события, речевой заторможенностью, апатией по отношению к себе или своим проблемам, неопрятным внешним видом, тихой или шепотной речью, а также невозможностью получить от пациента ответы на задаваемые вопросы. *Тревожное самонаказание* и *самообвинение* — это тенденция винить или осуждать себя; тревога относительно каких-то конкретных вещей; тревожные предчувствия относительно неопределенных событий будущего; самоуничижительная позиция, проявляющаяся в подавленном настроении; выражение чувств вины и раскаяния; озабоченность суицидальными мыслями, нежелательными идеями и конкретными страхами; а также чувство собственной недостойности или греховности.

Перечисление групп психотических симптомов, представленное выше, не является набором диагностических критериев для какого-либо конкретного психотического расстройства. Оно дано лишь с целью описания некоторых типов психотических симптомов, о которых читатель

необходимо знать для формирования общего представления о характере поведенческих нарушений, связанных с различными психотическими расстройствами.

Шизофрения — это больше, чем психоз

Несмотря на то, что шизофрения является широко распространенным и, пожалуй, самым известным психотическим заболеванием, это не синоним психоза. Шизофрения — это лишь одна из многих причин психоза. Шизофренией страдает 1% населения, а в США регистрируется более 300 000 острых эпизодов шизофрении в год. От 25 до 50% пациентов с шизофренией совершают попытки самоубийства, и 10% в конечном итоге завершают их успешно, увеличивая тем самым смертность в восемь раз по сравнению с общей популяцией. Ожидаемая продолжительность жизни пациента с шизофренией может быть на 20–30 лет короче, чем в общей популяции, не только из-за самоубийств, но и, в частности, из-за преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенная смертность от преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с шизофренией обусловлена не только генетическими факторами и факторами образа жизни, такими как курение, нездоровое питание и отсутствие физических упражнений, что приводит к ожирению и диабету. К сожалению, она также связана с лечением некоторыми антипсихотическими препаратами, которые сами по себе повышают частоту развития ожирения и сахарного диабета, увеличивая таким образом кардиологический риск. В США более 20% всех пособий по социальному обеспечению предназначается для лечения пациентов с шизофренией. Прямые и косвенные расходы, связанные с шизофренией, только в США оцениваются в десятки миллиардов долларов каждый год.

Шизофрения по определению является расстройством, которое должно длиться в течение 6 мес или дольше, включая наличие по крайней мере в течение 1 мес бреда, галлюцинаций, дезорганизованной речи, грубо дезорганизованного или кататонического поведения, или негативных симптомов. **Позитивные симптомы** перечислены в табл. 4.3 и показаны на рис. 4.1. Этим симптомам шизофрении зачастую уделяется особое внимание, поскольку они обычно бросаются в глаза и могут возникать внезапно, когда наступает декомпенсация состояния пациента и развивается психотический эпизод (часто именуемый психотическим «перерывом», psychotic «break», подобно перерыву от реальности). Кроме того, позитивные симптомы являются теми симптомами, которые наиболее эффективно лечатся с помощью антипсихотических препаратов. *Бред* является одним из видов позитивных симптомов. Как правило, он связан с неправильной интерпре-

Таблица 4.3. Позитивные симптомы психоза и шизофрении

Бред
Галлюцинации
Искажения и избыточность в речевой продукции и коммуникации
Дезорганизованная речь
Дезорганизованное поведение
Кататоническое поведение
Ажитация

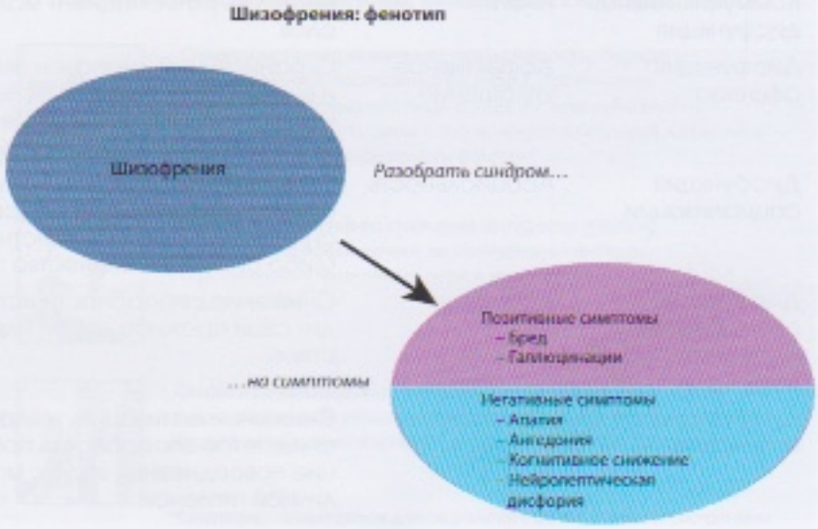


Рис. 4.1. Позитивные и негативные симптомы шизофрении. Симптомы шизофрении обычно разделяют на две основные категории — позитивные и негативные. Развитие психоза находит свое отражение в позитивных симптомах, таких как бред и галлюцинации — они могут бросаться в глаза и характеризуют утрату контакта с реальностью. Негативные симптомы отражают утрату нормальных функций и чувств, к примеру, потерю интереса и неспособность испытывать удовольствие

тацией воспринятого извне или собственных переживаний. Наиболее распространенным при шизофрении является бред преследования, но может наблюдаться множество других видов содержания бреда, включая бред отношения (ошибочное суждение о негативном отношении окружающих к пациенту), соматический, религиозный или грандиозный бред. *Галлюцинации* также являются одним из видов позитивных симптомов (см. табл. 4.3). Они могут возникнуть в любой сенсорной модальности (например, слуховые, зрительные, обонятельные, вкусовые и тактильные), но наиболее распространенным и характерным для шизофрении видом галлюцинаций являются слуховые галлюцинации. Позитивные симптомы, как правило, отражают *избыточность* по отношению к нормальным психическим функциям. В дополнение к бреду и галлюцинациям эта группа симптомов может также включать в себя нарушения речи и коммуникации (дезорганизованная речь), а также нарушения поведенческого контроля (грубо дезорганизованное, кататоническое или ажитированное поведение). Позитивные симптомы хорошо известны, поскольку они бросаются в глаза. Именно позитивные симптомы зачастую служат причиной попадания пациентов в поле зрения медицинских работников и сотрудников правоохранительных органов. Кроме того, позитивные симптомы являются главной мишенью антипсихотического медикаментозного лечения.

Негативные симптомы перечислены в табл. 4.4 и 4.5, а также показаны на рис. 4.1. Традиционно выделяют по меньшей мере пять типов негативных симптомов, названия которых начинаются с буквы А (см. табл. 4.5):

- *алогия* — коммуникативная дисфункция; ограничения в беглости и продуктивности мышления и речи;
- *аффективное уплощение* — ограничения диапазона и интенсивности выражаемых эмоций;
- *асоциальность* — снижение социальной вовлеченности и ослабление социальных взаимодействий;
- *ангедония* — снижение способности испытывать удовольствие;
- *аволиция* — снижение желаний, мотивации или настойчивости; ограничения в инициировании целенаправленного поведения.

Таблица 4.4. Негативные симптомы шизофрении

Уплощенный аффект
Эмоциональная отгороженность
Малоконтактность
Пассивность
Апатическая социальная изоляция
Затруднения в абстрактном мышлении
Недостаток спонтанности
Стереотипное мышление
Алогия: ограничения в беглости и продуктивности мышления и речи
Аволиция: ограничения в инициировании целенаправленного поведения
Ангедония: снижение способности испытывать удовольствие
Нарушения внимания

Таблица 4.5. Что такое негативные симптомы?

Домен	Описательный термин	Значение
Коммуникативная дисфункция	Алогия	Бедность речи; пациент мало говорит, использует в речи мало слов
Дисфункция аффекта	Аффективное уплощение	Ограниченный диапазон эмоций (их восприятия, переживания и выражения); пациент испытывает чувство внутреннего онемения или пустоты, вспоминает лишь о нескольких эмоциональных переживаниях, хороших или плохих
Дисфункция социализации	Асоциальность	Снижение социальной вовлеченности и социальных взаимодействий; у пациента снижен сексуальный интерес, мало друзей, снижен интерес к совместному проведению времени с друзьями (либо снижено количество проводимого с друзьями времени)
Дисфункция способности испытывать удовольствие	Ангедония	Снижение способности испытывать удовольствие; пациент находит свои прежние хобби или интересы не приносящими удовольствия
Дисфункция мотивации	Аволиция	Снижение мотивации, желания или настойчивости; у пациента снижается способность предпринимать и завершать выполнение повседневных задач; может иметь место пренебрежение личной гигиеной

Негативные симптомы шизофрении, такие как уплощенный аффект, эмоциональная отчужденность, малоконтактность, пассивность и апатическая социальная изоляция, трудности в абстрактном мышлении, стереотипное мышление и недостаток спонтанности, обычно рассматриваются как снижение нормальных психических функций. Эти симптомы связывают с длительными периодами госпитализаций и плохим социальным функционированием. Подобное снижение нормального функционирования может быть не настолько броским, как позитивные симптомы. Однако интересно отметить, что именно негативные симптомы шизофрении в конечном счете определяют, будет ли пациент хорошо функционировать или же психическое расстройство будет иметь неблагоприятный исход. Конечно, пациенты будут иметь проблемы со способностью взаимодействовать с другими, когда их позитивные симптомы выходят из-под контроля. Но именно степень выраженности негативных симптомов будет во многом определять то, смогут ли пациенты с шизофренией жить самостоятельно, поддерживать стабильные социальные отношения или вернуться на прежнее рабочее место.

Хотя формальные рейтинговые шкалы можно использовать для оценки негативных симптомов в научных исследованиях, в клинической практике более удобно быстро выявлять и отслеживать негативные симптомы с помощью одного лишь наблюдения (рис. 4.2) или простого опроса (рис. 4.3). Негативные симптомы встречаются не только в рамках клинической картины шизофрении — они также могут быть составляющей ее продрома, начинающегося с субсиндромальных проявлений, которые не соответствуют диагностическим критериям шизофрении и возни-

Рис. 4.2. Негативные симптомы, выявляемые с помощью наблюдения. Некоторые негативные симптомы шизофрении, такие как бедность речи, пренебрежение уходом за собой и ограниченный зрительный контакт, могут быть выявлены с помощью одного лишь наблюдения за пациентом

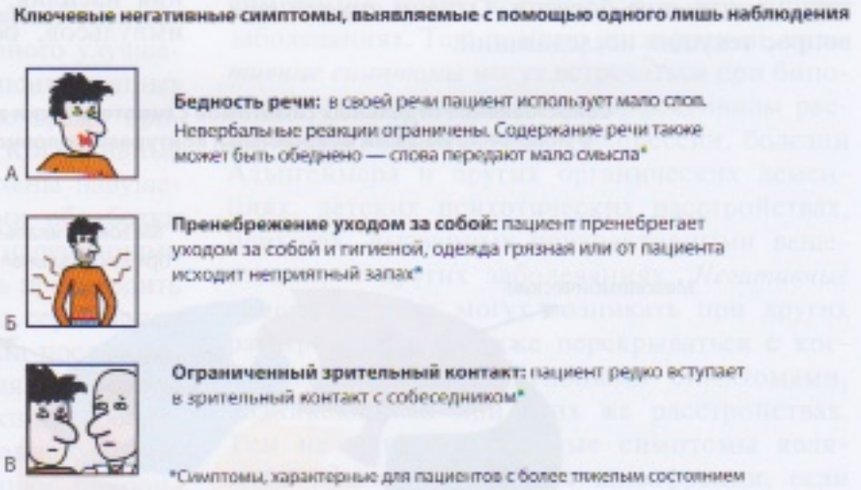
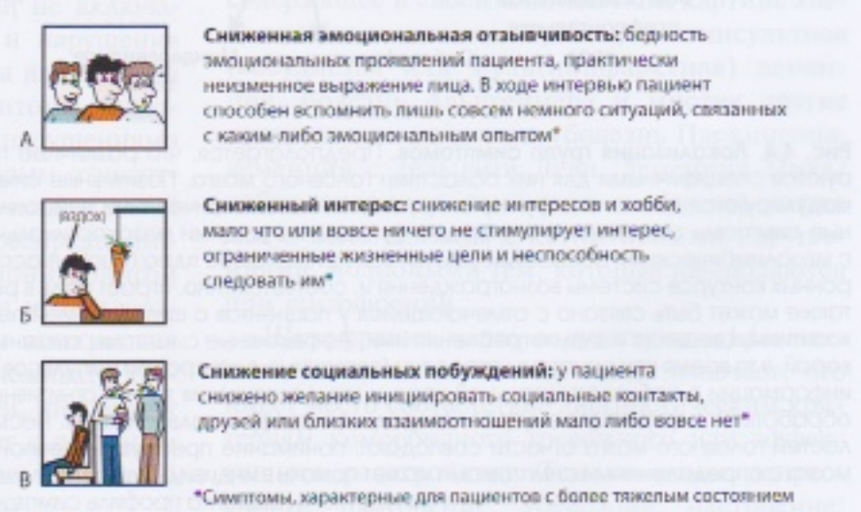


Рис. 4.3. Негативные симптомы, выявляемые с помощью опроса. Другие негативные симптомы шизофрении могут быть выявлены с помощью простого опроса. Например, в ходе краткого опроса можно определить уровень эмоциональной отзывчивости, степень заинтересованности пациента в его увлечениях либо в следовании жизненным целям, а также желание инициировать и поддерживать социальные контакты



кают до полной клинической манифестации расстройства. Важно выявлять и отслеживать продромальные негативные симптомы у пациентов группы высокого риска, чтобы иметь возможность начать лечение при появлении первых признаков психоза. После манифестации шизофрении негативные симптомы могут сохраняться и вне периодов психотических эпизодов, снижая тем самым социальное и профессиональное функционирование при отсутствии позитивных симптомов.

Современная антипсихотическая лекарственная терапия ограничена в своей способности воздействовать на негативные симптомы, однако психосоциальные вмешательства в сочетании с антипсихотическими препаратами могут быть полезными в снижении выраженности негативных симптомов. Существует даже гипотеза о том, что лечение негативных симптомов, назначенное в течение продромальной фазы шизофрении, может задержать или предотвратить наступление болезни. Однако это все еще вопрос текущих исследований.

За пределами позитивных и негативных симптомов шизофрении

На основании многочисленных научных исследований симптомы шизофрении подразделяют на пять групп [димепсий (измерений, размерностей)]: не только позитивные и негативные симптомы, но также когнитивные симптомы, симптомы агрессии и аффективные симптомы (рис. 4.4). Такое подразделение не является частью официально принятых диагностических критериев шизофрении. Это, пожалуй, более утонченный, хотя при этом и более сложный способ описания симптомов данного психического расстройства.

Симптомы агрессии, такие как готовность к нападению, вербальные оскорбления и явное насилие, могут возникнуть в связи с позитивными симптомами, такими как бред и галлюцинации. Соответственно, их можно перепутать с позитивными симптомами. Для предотвращения насилия, связанного с плохим контролем импульсов, особенно полезными могут быть

Сопоставление отдельных симптомов с гипотетически аномально функционирующими нейронными контурами головного мозга

Рис. 4.4. Локализация групп симптомов. Предполагается, что различные группы симптомов шизофрении регулируются специфичными для них областями головного мозга. Позитивные симптомы шизофрении предположительно модулируются аномально функционирующими мезолимбическими нейронными контурами, в то время как негативные симптомы связывают с аномально функционирующими мезокортикальными нейронными контурами и отчасти с мезолимбическими областями, такими как прилежащее ядро (nucleus accumbens), которое является частью нейронных контуров системы вознаграждения и, соответственно, играет роль в регуляции мотивации. Прилежащее ядро также может быть связано с отмечающейся у пациентов с шизофренией повышенной частотой употребления психоактивных веществ и злоупотребления ими. Аффективные симптомы связаны с вентромедиальной префронтальной корой, в то время как симптомы агрессии (связанные с контролем импульсов) обусловлены аномальной обработкой информации в орбитофронтальной коре и миндалевидном теле. Когнитивные симптомы связывают с нарушенной обработкой информации в дорсолатеральной префронтальной коре. Несмотря на то, что функции различных областей головного мозга отчасти совпадают, понимание преимущественной связи конкретных областей головного мозга с определенными симптомами может помочь в индивидуализации лечения, ориентированного на имеющийся у конкретного пациента профиль симптомов

поведенческие терапевтические вмешательства за счет их способности сокращать число провоцирующих внешних стимулов. При симптомах агрессии и проявлениях насилия у некоторых пациентов полезным может быть назначение определенных антипсихотических препаратов, таких как клозапин, или очень высоких доз других антипсихотиков, а иногда и одновременное применение двух антипсихотических препаратов.

Аналогичным образом сложным может быть отделение симптомов формальных когнитивных нарушений от симптомов аффективных нарушений и негативных симптомов. Однако исследователи пытаются определить локализацию специфических участков мозговой дисфункции для каждой группы симптомов шизофрении в надежде создать лучшее лечение тех симптомов, которыми часто пренебрегают — негативных, когнитивных и аффективных. В частности, разрабатываются батареи нейропсихологических тестов, предназначенные для количественной оценки когнитивных симптомов с целью выявления когнитивного улучшения после лечения рядом новых психотропных препаратов, которые в настоящее время проходят клинические испытания. Когнитивные симптомы шизофрении представлены нарушениями внимания и нарушениями обработки информации. Они проявляются нарушениями вербальной беглости (способность производить спонтанную речь), проблемами с сериальным научением (перечни элементов или последовательности событий) и поддержания длительной активности исполнительных функций (проблемы с поддержанием и фокусированием внимания, концентрацией, установлением приоритетов и основанной на социальных сигналах регуляцией поведения).

Важные когнитивные симптомы шизофрении перечислены в табл. 4.6. Они не включают в себя симптомы деменции и нарушения памяти, которые более характерны для болезни Альцгеймера. Когнитивные симптомы шизофрении прежде всего связаны с нарушениями исполнительных функций, к которым относятся трудности, связанные с обозначением целей и следованием им, проблемы с распределением внимания, оцениванием и мониторингом выполненных действий, а также с использованием этих навыков для решения конкретных задач. Важно распознавать и отслеживать когнитивные симптомы шизофрении, поскольку они наиболее сильно коррелируют с реальным уровнем функционирования, даже в большей степени, чем негативные симптомы.

Таблица 4.6. Когнитивные симптомы шизофрении

Проблемы с обозначением целей и следованием им
Проблемы с распределением внимания
Проблемы с сосредоточением внимания
Проблемы с удержанием внимания
Проблемы с функциями оценки
Проблемы с мониторингом выполненных действий
Проблемы с определением приоритетов
Проблемы с модулированием поведения на основе социальных сигналов
Проблемы с последовательным научением
Сниженная беглость речи
Трудности с решением конкретных задач

Симптомы шизофрении, характерные не только для шизофрении

Важно заметить, что описанные для шизофрении и представленные на рис. 4.4 пять групп симптомов могут встречаться и при других заболеваниях. Так, помимо шизофрении, *позитивные симптомы* могут встречаться при биполярном расстройстве, шизоаффективном расстройстве, психотической депрессии, болезни Альцгеймера и других органических деменциях, детских психотических расстройствах, психозах, вызванных психоактивными веществами, и других заболеваниях. *Негативные симптомы* тоже могут возникать при других расстройствах, а также перекрываться с когнитивными и аффективными симптомами, возникающими при этих же расстройствах. Тем не менее негативные симптомы являются специфичными для шизофрении, если речь идет о проявлениях первичного дефицитарного состояния. Шизофрения — это, конечно же, не единственное расстройство, содержащее в своей клинической картине *когнитивные симптомы*. Аутизм, постинсультная (сосудистая или мультиинфарктная) деменция, болезнь Альцгеймера и многие другие органические деменции (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, деменция Пика/лобно-височная деменция и другие) также могут быть связаны с когнитивными нарушениями, подобными тем, которые наблюдаются при шизофрении.

Шизофрении часто сопутствуют *аффективные симптомы*, но это не всегда означает, что имеет место соответствие диагностическим критериям коморбидного тревожного или аффективного расстройства. Тем не менее депрессивное настроение, тревожное настроение,

чувство вины, напряжение, раздражительность и беспокойство часто сопровождают шизофрению. Подобные симптомы также являются характерными чертами большого депрессивного расстройства, психотической депрессии, биполярного расстройства, шизоаффективного расстройства, органических деменций, психотических расстройств детского возраста, а также терапевтически-резистентных случаев резистентных к терапии депрессии, биполярного расстройства, шизофрении и других психических расстройств. Наконец, *симптомы агрессии и враждебности* встречаются при многих других расстройствах, особенно тех, которые связаны с нарушенным контролем импульсов. Эти симптомы включают в себя открытую враждебность, выражающуюся в вербальных оскорблениях или физических нападениях, самоповреждающее поведение, в том числе суицидальное, а также поджоги или другие повреждения имущества. Другие типы импульсивности, такие как сексуальное отреагирование (sexual acting out), также относятся к данной категории симптомов агрессии и враждебности. Эти же симптомы часто сопутствуют биполярному расстройству, детским психозам, пограничному и антисоциальному расстройствам личности, злоупотреблению психоактивными веществами, альцгеймеровской и другим деменциям, СДВГ, расстройствам поведения у детей и многим другим психическим расстройствам.

Нейронные контуры головного мозга и группы симптомов шизофрении

Предполагается, что различные симптомы шизофрении связаны со специфичными для них областями мозга (см. рис. 4.4). В частности, уже давно было высказано предположение, что позитивные симптомы шизофрении связаны с аномально функционирующими мезолимбическими нейронными контурами, особенно теми, которые включают в себя нейроны прилежащего ядра (*nucleus accumbens*). Прилежащее ядро считается частью нейронных контуров системы вознаграждения, поэтому не удивительно, что проблемы с вознаграждением и мотивацией при шизофрении (те симптомы, которые могут перекрываться с негативными и приводить к злоупотреблению табаком, алкоголем и наркотиками) также могут быть связаны с этой областью головного мозга. Префронтальная кора считается ключевым узлом в системе аномально функционирующих нейронных контуров головного мозга, связанных с симптомами шизофрении. В частности, мезокортикальная и вентромедиальная префронтальная кора (ВМПФК) связаны с негативными и аффективными симптомами, дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК) — с когнитивными симптомами, а орбитофронтальная кора и ее связи с миндалевидным телом ответственны за симптомы агрессии и импульсивности (см. рис. 4.4).

Очевидно, что эта модель слишком упрощенная и редукционистская, поскольку в действительности каждая область мозга имеет несколько функций и, конечно же, каждая функция связана не с одной областью мозга. Тем не менее соотнесение специфических групп симптомов с отдельными областями головного мозга не только помогает в научных исследованиях, но также имеет большое эвристическое и клиническое значение. Говоря конкретно, у каждого пациента свои уникальные симптомы и свой уникальный ответ на лекарственные препараты. Для того чтобы оптимизировать и индивидуализировать лечение, полезно рассмотреть имеющиеся у пациента симптомы с целью определения тех областей головного мозга, которые предположительно аномально функционируют (см. рис. 4.4). Каждая область головного мозга имеет свой уникальный набор нейромедиаторов, рецепторов, ферментов и генов-регуляторов. Конечно же, эти параметры в некоторой степени сходны у различных областей мозга, но все же существуют отличия, уникальные для каждой конкретной области. Знание этого может помочь клиницисту в выборе лекарственных препаратов и оценке эффективности лечения.

Нейромедиаторы и нейронные контуры при шизофрении

Дофамин

Ведущая научная гипотеза шизофрении связана с нейромедиатором дофамином. Чтобы понять возможную роль дофамина в патогенезе шизофрении, важно изучить его синтез и метаболизм, а также рассмотреть роль дофаминовых рецепторов и локализацию основных дофаминовых путей в головном мозге.

Дофаминергические нейроны

Дофаминергические нейроны используют нейромедиатор дофамин (DA, dopamine), который синтезируется из аминокислоты тирозина в первых окончаниях дофаминергических

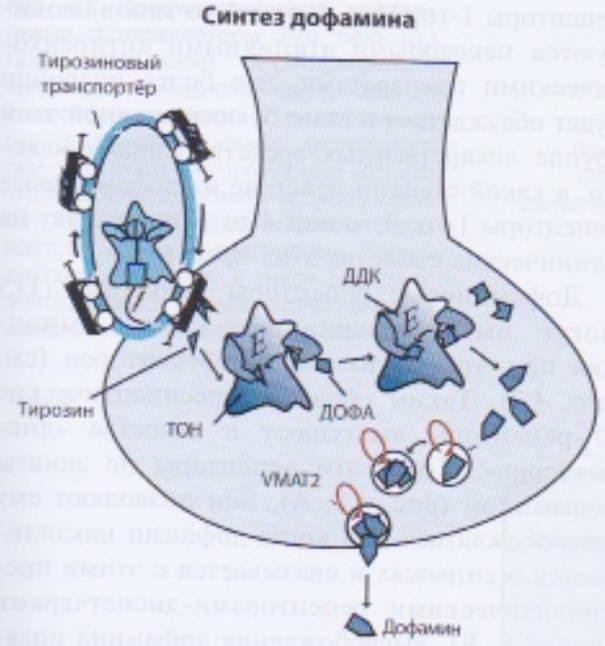


Рис. 4.5. Синтез дофамина. Тирозин, являющийся предшественником дофамина, захватывается нервными окончаниями дофаминергических нейронов с помощью тирозинового транспортёра, а затем с помощью фермента тирозингидроксилазы (ТОН) превращается в диоксифенилаланин (ДОФА). В дальнейшем ДОФА под действием фермента ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) превращается в дофамин. После завершения синтеза дофамин с помощью везикулярного транспортёра моноаминов (VMAT2) переносится в синаптические пузырьки и хранится в них до момента своего высвобождения в синапс в ходе нейротрансмиссии

нейронов. Тирозин проникает в нейрон из внеклеточного пространства и кровотока с помощью захвата, осуществляемого тирозиновым насосом или транспортёром (рис. 4.5). Далее тирозин превращается в дофамин — сначала под действием скорость-лимитирующего фермента тирозингидроксилазы, а затем с помощью декарбоксилазы ароматических аминокислот (ДОФА-декарбоксилазы) (см. рис. 4.5). Затем с помощью везикулярного транспортёра моноаминов (VMAT2, vesicular monoamine transporter 2) дофамин захватывается в синаптические пузырьки и хранится там до тех пор, пока не будет использован в ходе нейротрансмиссии.

У дофамина есть свой специфический пресинаптический переносчик (насос обратного захвата) — это дофаминовый транспортёр (DAT, dopamine transporter), который прекращает синаптическое действие дофамина, захватывая его из синапса обратно в пресинаптическое нервное окончание. Здесь дофамин может храниться в синаптических пузырьках для последующего повторного использования в ходе нейротрансмиссии (рис. 4.6). Не все дофаминовые нейроны имеют на окончаниях своих аксонов высокую плотность дофаминовых транспортёров. Например, в префронтальной коре дофаминовые транспортёры относительно редки и дофамин инактивируется за счет других механизмов.

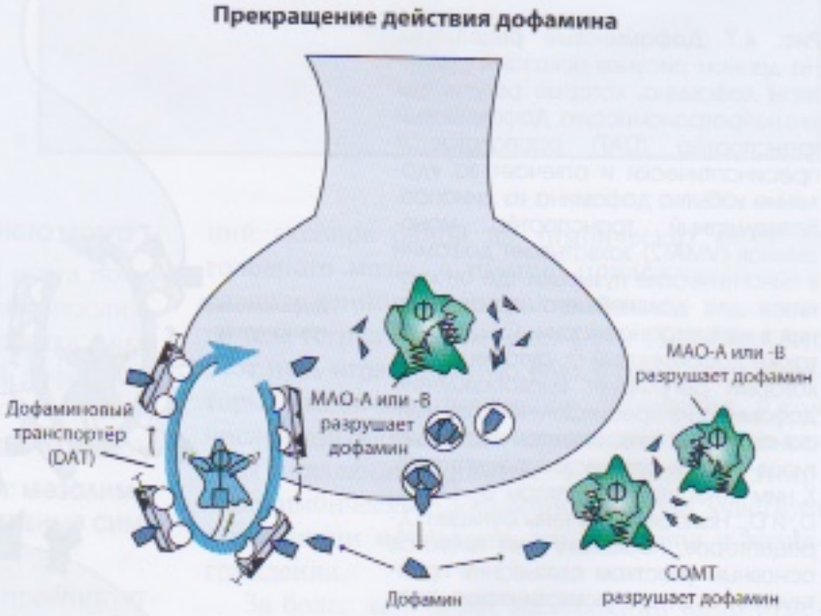


Рис. 4.6. Прекращение действия дофамина. Оно может осуществляться за счет различных механизмов. С помощью дофаминового транспортёра (DAT, dopamine transporter) дофамин может переноситься из синаптической щели обратно в пресинаптический нейрон, где он может быть упакован в синаптические пузырьки для будущего использования. Также дофамин может быть уничтожен внеклеточно под действием фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT). Другие ферменты, расщепляющие дофамин, — это моноаминоксидаза А (МАО-А) и моноаминоксидаза В (МАО-В), присутствующие в митохондриях пресинаптического нейрона и в других клетках, таких как клетки глии

Тот избыток дофамина, который не сохраняется в синаптических пузырьках, может быть уничтожен внутри нейрона ферментами моноаминоксидазами (MAO-A или MAO-B) или за пределами нейрона ферментом катехол-О-метилтрансферазой (COMT, catechol-O-methyl transferase) (см. рис. 4.6). Дофамин, покидающий пределы синапса, может также переноситься норадреналиновыми транспортёрами (NET, norepinephrine transporters) в качестве «ложного» субстрата, в результате чего его действие прекращается.

Дофаминовые рецепторы также регулируют дофаминергическую нейротрансмиссию (рис. 4.7). Дофаминовый транспортёр и везикулярный транспортёр моноаминов (VMAT2) являются типами рецепторов. Существует множество дополнительных дофаминовых рецепторов, включая по меньшей мере пять фармакологических подтипов и несколько большее число молекулярных изоформ. Пожалуй, наиболее изученными являются дофаминовые рецепторы 2-го типа (D_2). Они стимулируются дофаминовыми агонистами, применяемыми для лечения болезни Паркинсона, и блокируются антипсихотическими препаратами, которые являются антагонистами дофамина и используются для лечения шизофрении. Дофаминовые рецепторы 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов блокируются некоторыми атипичными антипсихотическими препаратами, что более подробно будет обсуждаться в главе 5, посвященной этой группе лекарственных средств. Однако неясно, в какой степени действие на дофаминовые рецепторы 1-го, 3-го или 4-го типов влияет на клинические свойства этих препаратов.

Дофаминовые рецепторы 2-го типа (D_2) могут быть пресинаптическими, выполняя при этом функцию ауторецепторов (см. рис. 4.7). Таким образом, пресинаптические D_2-рецепторы выступают в качестве «диспетчеров». Когда эти рецепторы не заняты дофамином (рис. 4.8, А), они позволяют ему высвобождаться. Но когда дофамин накапливается в синапсах и связывается с этими пресинаптическими рецепторами-диспетчерами (рис. 4.8, Б), высвобождение дофамина подавляется. Данные рецепторы расположены либо на окончании аксона (рис. 4.9), либо на другом конце нейрона — в соматодендритной области (рис. 4.10). Но в обоих случаях занятость этих D_2-рецепторов дофамином обеспечивает отрицательную обратную связь, другими словами, тормозит высвобождение дофамина из пресинаптического нейрона.

Дофаминовые рецепторы

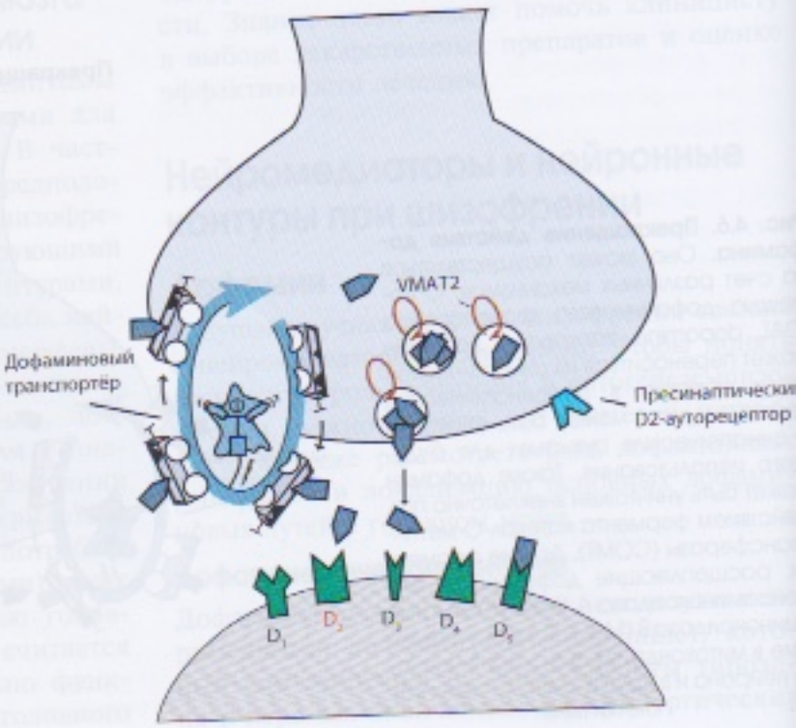


Рис. 4.7. Дофаминовые рецепторы. На данном рисунке показаны рецепторы дофамина, которые регулируют его нейротрансмиссию. Дофаминовый транспортёр (DAT) располагается пресинаптически и отвечает за удаление избытка дофамина из синапса. Везикулярный транспортёр моноаминов (VMAT2) захватывает дофамин в синаптические пузырьки, где он хранится для дальнейшего использования в нейротрансмиссии. Существует также дофаминовый D_2-ауторецептор, который регулирует высвобождение дофамина из пресинаптического нейрона. Кроме того, имеется несколько типов постсинаптических рецепторов. К ним относятся рецепторы D_1, D_2, D_3, D_4 и D_5. Наиболее изучены функции D_2-рецепторов, поскольку они являются основным участком связывания практически всех антипсихотических препаратов, а также дофаминовых агонистов, применяющихся для лечения болезни Паркинсона

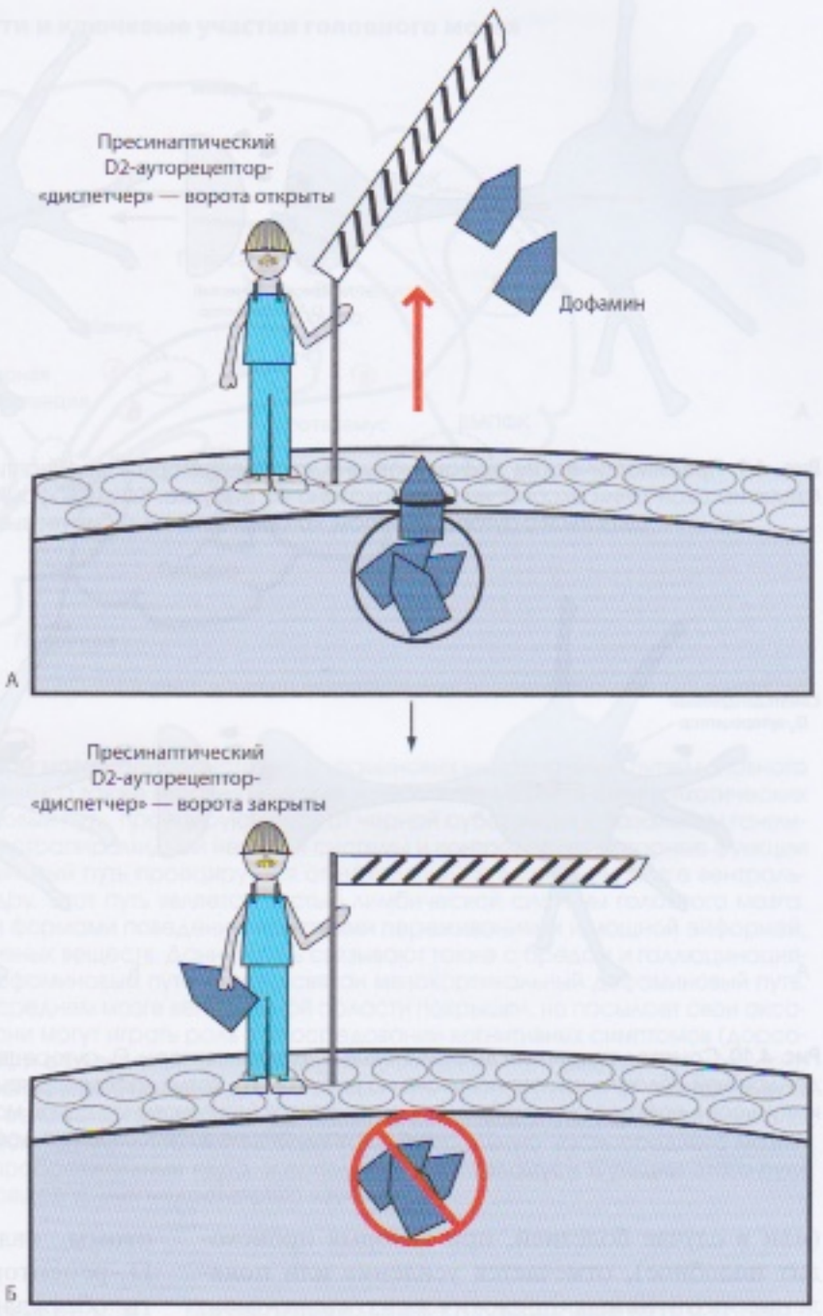


Рис. 4.8. Пресинаптические дофаминовые ауторецепторы 2-го типа (D_2). Пресинаптические D_2-ауторецепторы выполняют роль диспетчеров. Когда эти рецепторы не связаны с дофамином (нет дофамина в «руке» диспетчера), они открывают «молекулярные ворота», что позволяет дофамину высвобождаться (А). Однако когда дофамин связывается с этими рецепторами (теперь диспетчер «держит в руке» дофамин), они закрывают «молекулярные ворота», и высвобождение дофамина становится невозможным (Б)

Ключевые дофаминовые пути головного мозга

Пять дофаминовых путей головного мозга показаны на рис. 4.11. Они включают в себя мезолимбический дофаминовый путь, мезокортикальный дофаминовый путь, нигростриарный дофаминовый путь, тубероинфундибулярный дофаминовый путь и пятый путь, который иннервирует таламус.

Дофаминовая гипотеза шизофрении: мезолимбический дофаминовый путь и позитивные симптомы шизофрении

Мезолимбический дофаминовый путь проецируется от тел дофаминергических нейронов вентральной области покрышки ствола мозга до окончаний аксонов одной из лимбических областей головного мозга, а именно прилежащего ядра, расположенного в вентральной части полосатого тела (стриатум) (см. рис. 4.11). Полагают, что этот путь играет важную роль в регуляции некоторых типов эмоционального поведения, в том числе позитивных симптомов психоза, таких как бред и галлюцинации (рис. 4.12). Помимо этого, мезолимбический дофаминовый путь участвует в регуляции мотивации, удовольствия и вознаграждения.

За более чем 40 лет наблюдений было отмечено, что при приеме лекарственных препаратов, повышающих концентрацию дофамина

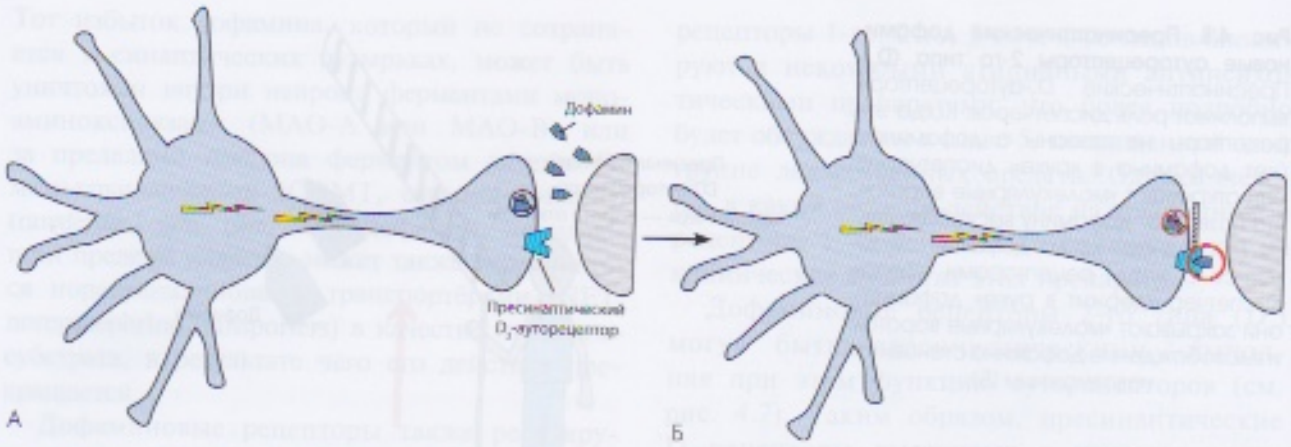


Рис. 4.9. Пресинаптические дофаминовые D_2-ауторецепторы. Пресинаптические D_2-ауторецепторы могут располагаться на окончании аксона, как это показано на рисунке. Когда дофамин накапливается в синапсе (А), он может связаться с ауторецептором, который затем ингибирует высвобождение дофамина (Б)

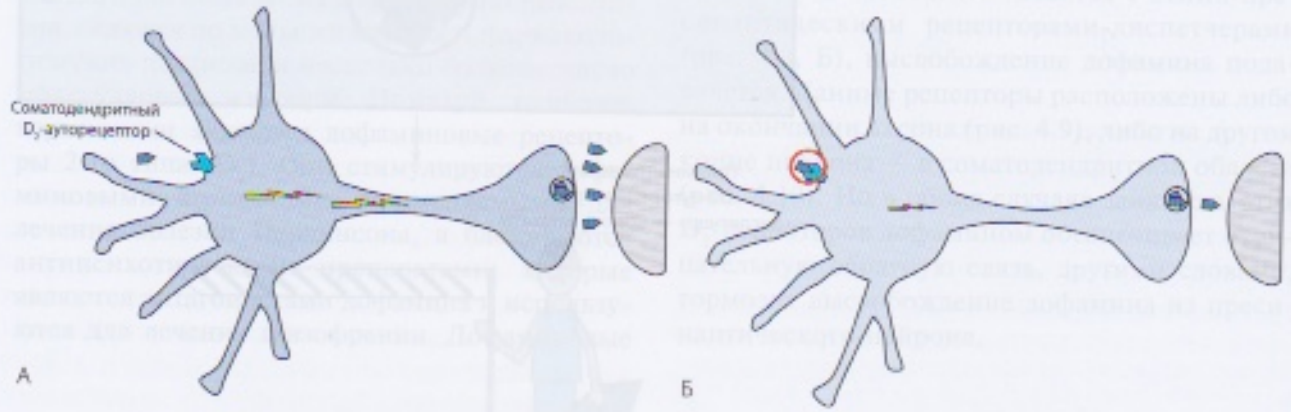


Рис. 4.10. Соматодендритные дофаминовые D_2-ауторецепторы. D_2-ауторецепторы могут также располагаться в соматодендритной области, как это показано на рисунке (А). Когда дофамин связывается с таким рецептором, поток нервных импульсов в дофаминовом нейроне перекрывается (исчезновение одной молнии в нейроне на рисунке Б), что останавливает дальнейшее высвобождение дофамина

(или в случае болезней, при которых происходит подобное), отмечается усиление или появление позитивных психотических симптомов, в то время как препараты, понижающие концентрацию дофамина, снижают выраженность позитивных симптомов или вообще устраняют их. Например, психоактивные вещества со стимулирующим действием, такие как амфетамин и кокаин, вызывают высвобождение дофамина, и их продолжительный прием может вызвать параноидный психоз, который клинически практически неотличим от позитивных симптомов шизофрении. Психостимуляторы подробно обсуждаются в последующих главах, посвященных лечению СДВГ, а также злоупотреблению психоактивными веществами.

Все известные антипсихотические препараты, способные лечить позитивные симптомы, являются блокаторами дофаминовых D_2-рецепторов. Антипсихотические препараты обсуждаются в главе 5. На основании этих наблюдений была сформулирована теория психоза, которую иногда называют «дофаминовой гипотезой шизофрении». Возможно, более точным и современным было бы название «мезолимбическая дофаминовая гипотеза позитивных симптомов шизофрении», поскольку считается, что повышенная активность именно в данном конкретном дофаминовом пути обусловливает позитивные психотические симптомы (рис. 4.13). Предполагается, что повышенная активность мезолимбического дофаминового пути отвечает за позитивные психотические симптомы, независимо от того, являются ли они симптомами шизофрении или тех психозов, которые обусловлены психоактивными

Дофаминовые пути и ключевые участки головного мозга

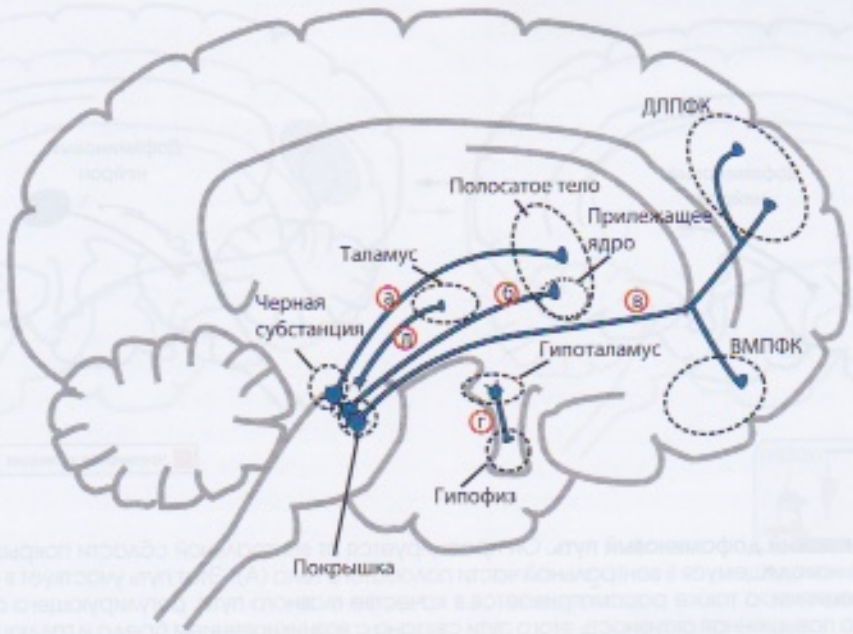


Рис. 4.11. Пять дофаминовых путей в головном мозге. Нейроанатомия дофаминовых нейрональных путей головного мозга может объяснить симптомы шизофрении, а также терапевтические и побочные эффекты антипсихотических препаратов. (а) Нигростриарный дофаминовый путь, проецирующийся от черной субстанции к базальным ганглиям или полосатому телу, является частью экстрапирамидной нервной системы и контролирует моторные функции и движения. (б) Мезолимбический дофаминовый путь проецируется от находящейся в среднем мозге вентральной области покрышки к прилежащему ядру. Этот путь является частью лимбической системы головного мозга. Предполагается, что он связан со многими формами поведения, приятными переживаниями и мощной эйфорией, возникающей при употреблении психоактивных веществ. Данный путь связывают также с бредом и галлюцинациями при психозе. (в) С мезолимбическим дофаминовым путем тесно связан мезокортикальный дофаминовый путь. Он также проецируется от находящейся в среднем мозге вентральной области покрышки, но посылает свои аксоны к областям префронтальной коры, где они могут играть роль в опосредовании когнитивных симптомов (дорсолатеральная префронтальная кора, ДЛПФК) и аффективных симптомов (вентромедиальная префронтальная кора, ВМПФК) шизофрении. (г) Четвертый, тубероинфундибулярный дофаминовый путь проецируется от гипоталамуса к передней доле гипофиза и контролирует секрецию пролактина. (д) Пятый дофаминовый путь берет свое начало из нескольких участков, включающих периакведуктальное серое вещество, вентральную часть среднего мозга, гипоталамические ядра и латеральные парабрахиальные ядра, и проецируется к таламусу. Функции этого пути в настоящее время недостаточно изучены

веществами, сопутствуют мании, депрессии или деменции. Повышенная активность мезолимбических дофаминовых нейронов также может играть роль в появлении симптомов агрессии и враждебности при шизофрении и связанных с ней расстройствах, особенно при нарушенном серотонинергическом контроле высвобождения дофамина у пациентов с недостаточным контролем импульсов. Неизвестно, что именно служит причиной этой повышенной мезолимбической дофаминовой активности. Согласно современным теориям, повышенная мезолимбическая дофаминовая активность является следствием нарушенной глутаматной активности в префронтальной коре и гиппокампе, что будет описано далее.

Мезокортикальный дофаминовый путь и когнитивные, негативные, а также аффективные симптомы шизофрении

Другой путь, также начинающийся от тел нейронов вентральной области покрышки, но проецирующийся к областям префронтальной коры, известен как *мезокортикальный дофаминовый путь* (рис. 4.14 и 4.15). Предполагается, что ответвления этого пути к ДЛПФК регулируют когнитивные и исполнительные функции (см. рис. 4.14), в то время как ответвления, идущие к вентромедиальным частям префронтальной коры, регулируют эмоции и аффект (см. рис. 4.15). Точная роль мезокортикального дофаминового пути в происхождении симптомов шизофрении до сих пор является предметом

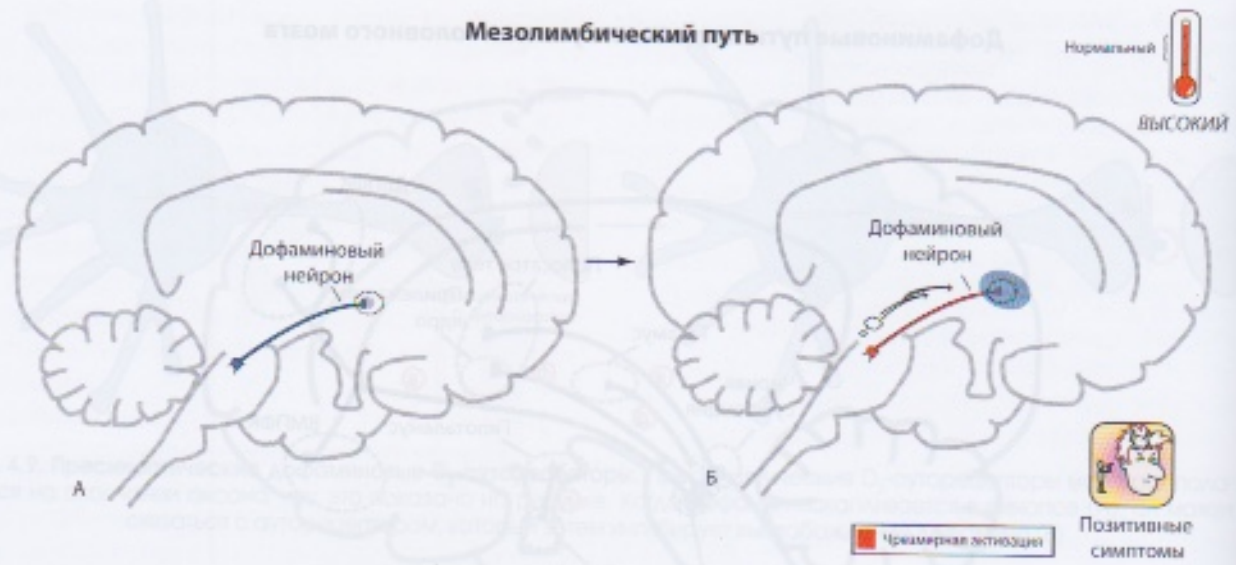


Рис. 4.12. Мезолимбический дофаминовый путь. Он проецируется от вентральной области покрышки в стволе мозга к прилежащему ядру, находящемуся в вентральной части полосатого тела (А). Этот путь участвует в регуляции поведения, связанного с эмоциями, а также рассматривается в качестве главного пути, регулирующего симптомы психоза. Считается, что повышенная активность этого пути связана с возникновением бреда и галлюцинаций (Б)

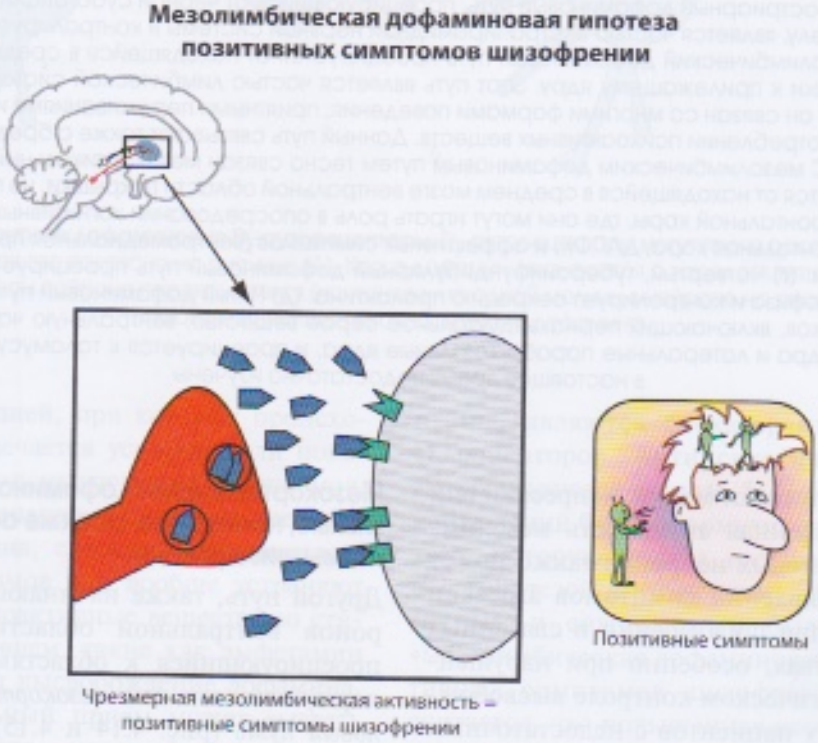


Рис. 4.13. Мезолимбическая дофаминовая гипотеза. Повышенная активность дофаминовых нейронов в мезолимбическом дофаминовом пути теоретически опосредует возникновение позитивных симптомов психоза, таких как бред и галлюцинации. Этот путь также связан с переживанием удовольствия, вознаграждением и подкрепляющим поведением, кроме того, с ним связано действие многих психоактивных веществ, в отношении которых возможно злоупотребление

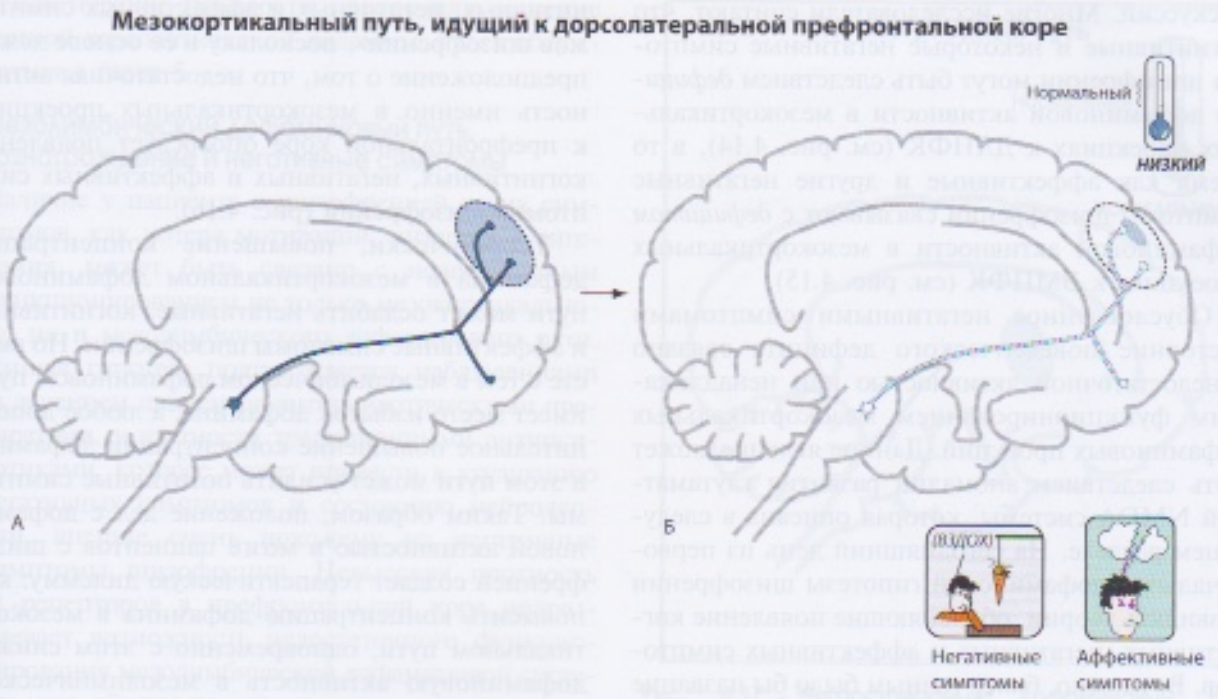


Рис. 4.14. Мезокортикальный путь, идущий к дорсолатеральной префронтальной коре. Еще одним важным дофаминергическим путем является мезокортикальный дофаминовый путь, который проецируется от вентральной области покрышки к префронтальной коре (А). Считается, что именно те проекции, которые доходят до дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), связаны с возникновением негативных и когнитивных симптомов шизофрении. Указанные симптомы связывают со сниженной активностью данного пути (Б)

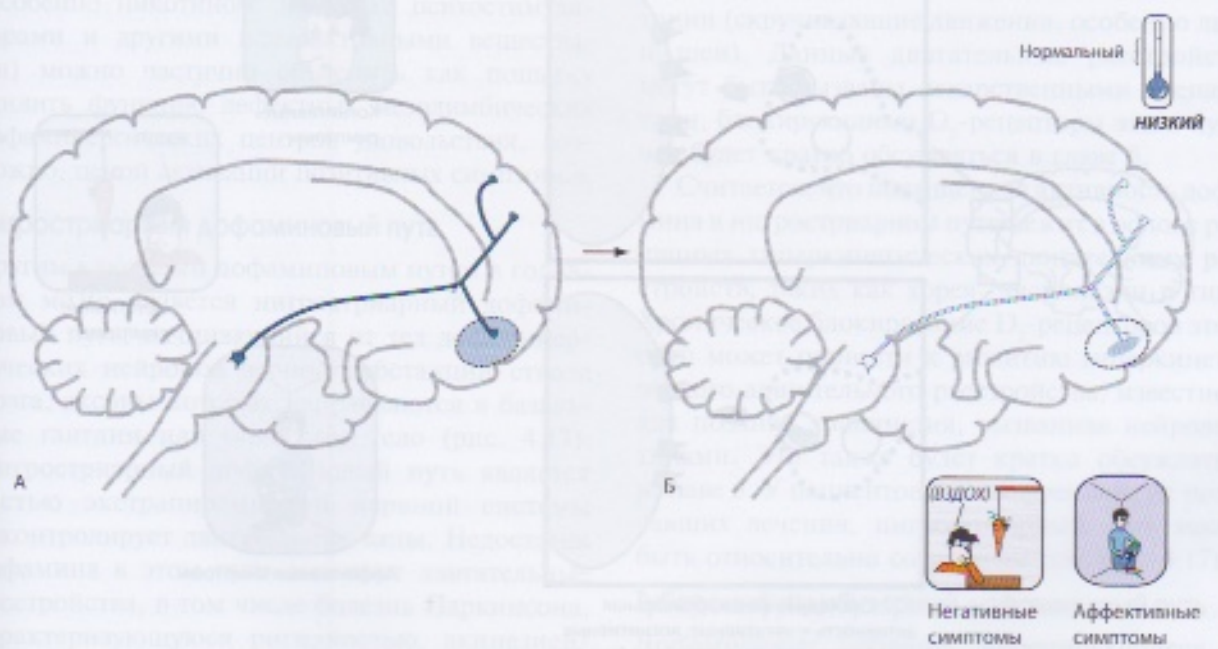


Рис. 4.15. Мезокортикальный путь, идущий к вентромедиальной префронтальной коре. Предполагается, что мезокортикальные дофаминовые проекции, направляющиеся к вентромедиальной префронтальной коре (ВМПФК), опосредуют связанные с шизофренией негативные и аффективные симптомы (А). Указанные симптомы связывают со сниженной активностью данного пути (Б)

дискуссий. Многие исследователи считают, что когнитивные и некоторые негативные симптомы шизофрении могут быть следствием *дефицита* дофаминовой активности в мезокортикальных проекциях к ДЛПФК (см. рис. 4.14), в то время как аффективные и другие негативные симптомы шизофрении связывают с *дефицитом* дофаминовой активности в мезокортикальных проекциях к ВМПФК (см. рис. 4.15).

Обусловленное негативными симптомами состояние поведенческого дефицита связано с недостаточной активностью или ненадлежащим функционированием мезокортикальных дофаминовых проекций. Данное явление может быть следствием аномалий развития глутаматной NMDA-системы, которая описана в следующем разделе. На сегодняшний день из первоначальной дофаминовой гипотезы шизофрении развились теории, объясняющие появление когнитивных, негативных и аффективных симптомов. Возможно, более точным было бы название «мезокортикальная дофаминовая гипотеза когнитивных, негативных и аффективных симптомов шизофрении», поскольку в ее основе лежит предположение о том, что недостаточная активность именно в мезокортикальных проекциях к префронтальной коре опосредует появление когнитивных, негативных и аффективных симптомов шизофрении (рис. 4.16).

Теоретически, повышение концентрации дофамина в мезокортикальном дофаминовом пути может ослабить негативные, когнитивные и аффективные симптомы шизофрении. Но вместе с тем в мезолимбическом дофаминовом пути имеет место избыток дофамина, а любое дополнительное повышение концентрации дофамина в этом пути может усилить позитивные симптомы. Таким образом, положение дел с дофаминовой активностью в мозге пациентов с шизофренией создает терапевтическую дилемму: как повысить концентрацию дофамина в мезокортикальном пути, одновременно с этим снижая дофаминовую активность в мезолимбическом пути? То, в какой степени атипичные анти-

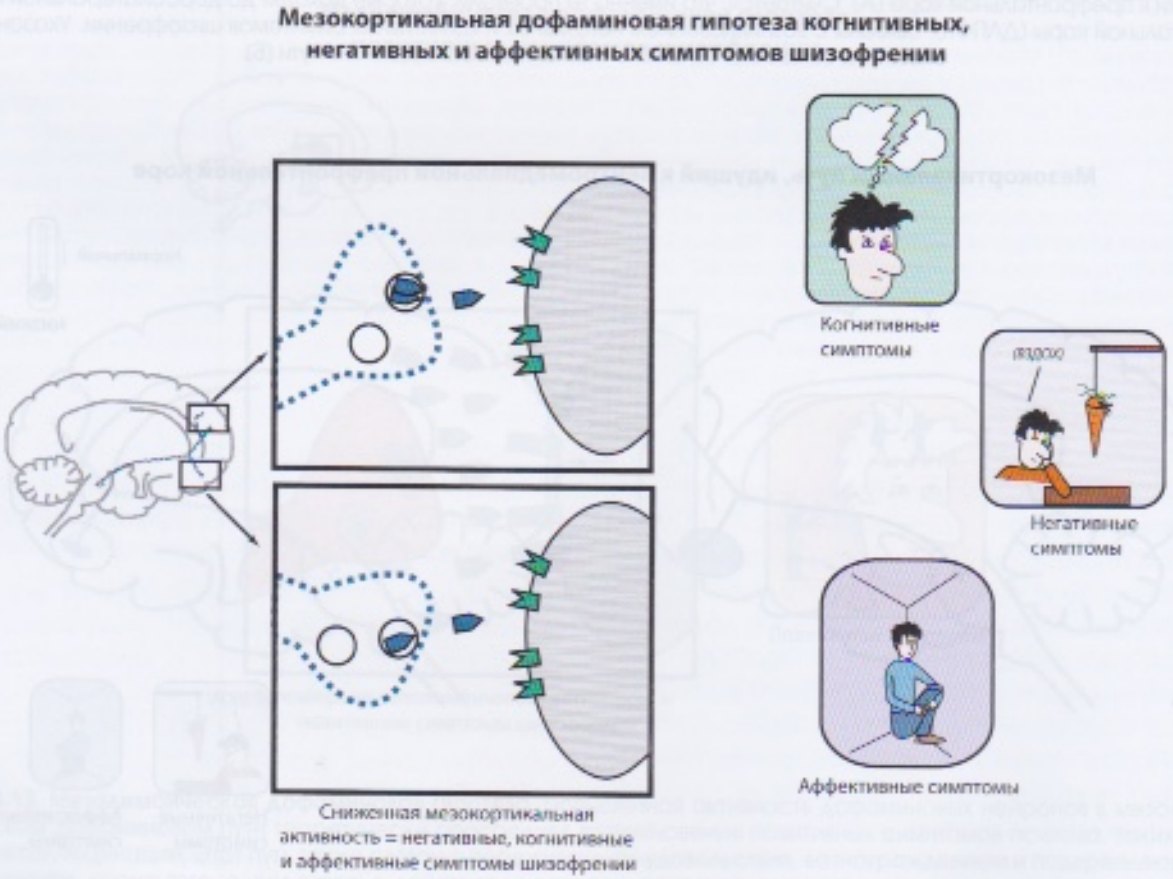


Рис. 4.16. Мезокортикальная дофаминовая гипотеза негативных, когнитивных и аффективных симптомов шизофрении. Предполагается, что сниженная активность дофаминовых нейронов в мезокортикальных дофаминовых путях опосредует когнитивные, негативные и аффективные симптомы шизофрении

психотические препараты обеспечили решение данной терапевтической дилеммы, будет обсуждаться в главе 5.

Мезолимбический дофаминовый путь, вознаграждение и негативные симптомы

Наличие у пациента с шизофренией таких симптомов, как потеря мотивации, интереса и ангедония, может быть связано с недостаточным функционированием не только мезокортикального, но и мезолимбического дофаминового пути. Данная гипотеза подтверждается наблюдениями за лечением пациентов антипсихотическими препаратами, в частности традиционными антипсихотиками, которое может привести к ухудшению негативных симптомов и состоянию нейролепсии, внешне очень похожему на негативные симптомы шизофрении. Невысокая плотность D_2-рецепторов в префронтальной коре подразумевает возможность недостаточного функционирования мезолимбической дофаминовой системы, что обусловливает неадекватные механизмы вознаграждения. Последние проявляются такими явлениями, как ангедония и злоупотребление психоактивными веществами, а также негативными симптомами — отсутствием подкрепления в социальных взаимодействиях, недостаточностью общей мотивации и интереса. Возможно, более высокую по сравнению со здоровыми взрослыми распространенность злоупотребления психоактивными веществами среди пациентов с шизофренией (особенно никотином, но также психостимуляторами и другими психоактивными веществами) можно частично объяснить как попытку усилить функцию дефектных мезолимбических дофаминергических центров удовольствия, возможно, ценой активации позитивных симптомов.

Нигростриарный дофаминовый путь

Другим ключевым дофаминовым путем в головном мозге является нигростриарный дофаминовый путь, начинающийся от тел дофаминергических нейронов черной субстанции ствола мозга, аксоны которых направляются в базальные ганглии или полосатое тело (рис. 4.17). Нигростриарный дофаминовый путь является частью экстрапирамидной нервной системы и контролирует двигательные акты. Недостаток дофамина в этом пути вызывает двигательные расстройства, в том числе болезнь Паркинсона, характеризующуюся ригидностью, акинезией/брадикинезией (то есть отсутствием движений или их замедлением) и тремором. Недостаток дофамина в базальных ганглиях также может привести к акатизии (тип беспокойства) и дистонии (скручивающие движения, особенно лица и шеи). Данные двигательные расстройства могут быть вызваны лекарственными препаратами, блокирующими D_2-рецепторы этого пути, что будет кратко обсуждаться в главе 5.

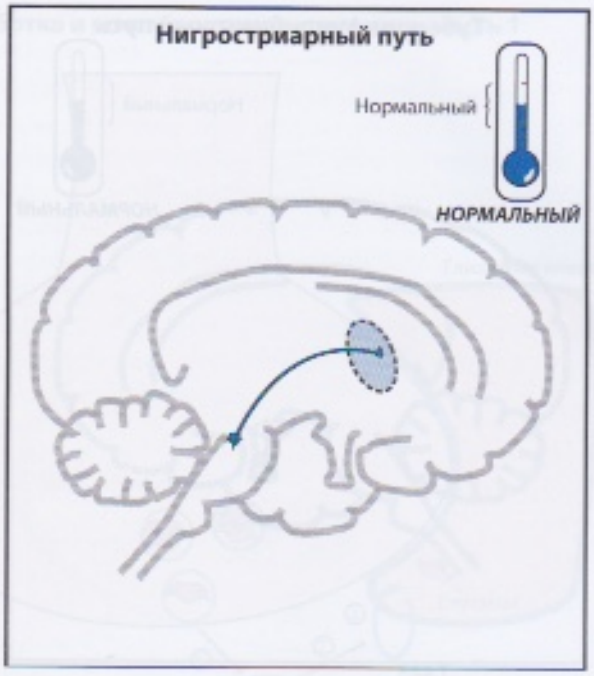


Рис. 4.17. Нигростриарный дофаминовый путь. Нигростриарный дофаминовый путь проецируется от черной субстанции к базальным ганглиям или к полосатому телу. Эта часть экстрапирамидной нервной системы играет ключевую роль в регуляции движений. Недостаток дофамина в этом пути приводит к развитию паркинсонизма с тремором, ригидности и акинезии/брадикинезии. Избыток дофамина в этом пути приводит к развитию гиперкинетических двигательных расстройств, таких как тики и дискинезии. У лиц с шизофренией, не получавших лечения, активация этого пути считается «нормальной»

Считается, что повышенная активность дофамина в нигростриарном пути лежит в основе различных гиперкинетических двигательных расстройств, таких как хорея, дискинезии и тики. Хроническое блокирование D_2-рецепторов этого пути может привести к развитию гиперкинетического двигательного расстройства, известного как поздняя дискинезия, вызванная нейролептиками. Это также будет кратко обсуждаться в главе 5. У пациентов с шизофренией, не получавших лечения, нигростриарный путь может быть относительно сохранным (см. рис. 4.17).

Тубероинфундибулярный дофаминовый путь

Дофаминовые нейроны, проецирующиеся от гипоталамуса к передней доле гипофиза, составляют тубероинфундибулярный дофаминовый путь (рис. 4.18). Активность этих нейронов в норме *ингибирует* высвобождение пролакти-

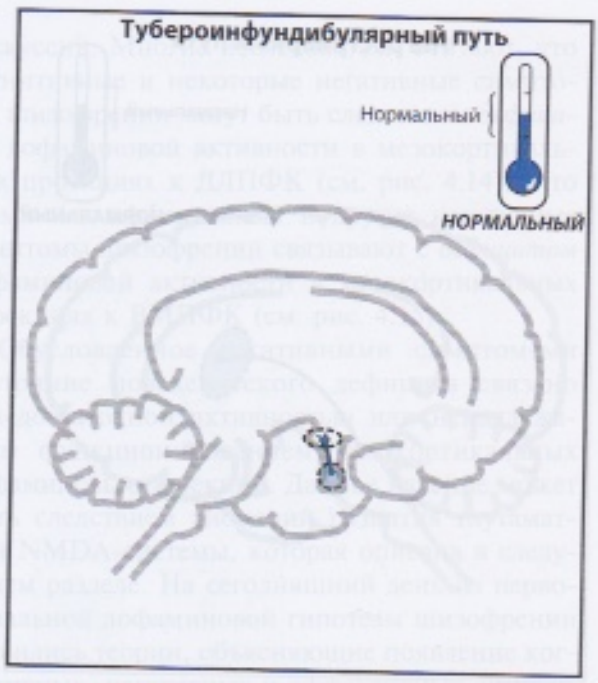


Рис. 4.18. Тубероинфундибулярный дофаминовый путь. Тубероинфундибулярный дофаминовый путь, идущий от гипоталамуса к передней доле гипофиза, регулирует секрецию пролактина. Дофамин ингибирует секрецию пролактина. У лиц с шизофренией, не получавших лечения, активация этого пути считается «нормальной»

на. Однако в послеродовом периоде активность этих нейронов снижается. В результате этого в период грудного вскармливания происходит повышение концентрации пролактина, которое делает лактацию возможной. Если функционирование тубероинфундибулярных дофаминовых нейронов нарушается в связи с их повреждением или действием лекарственного препарата, концентрация пролактина также может увеличиться. Повышенная концентрация пролактина также связана с галактореей (выделение секрета молочных желез), аменореей (утрата овуляции и прекращение менструаций) и, возможно, с другими проблемами, такими как сексуальная дисфункция. Подобные проблемы могут возникать после лечения многими антипсихотическими препаратами, которые блокируют D_2-рецепторы и будут рассмотрены далее в главе 5. У пациентов с шизофренией, не получавших лечения, функция тубероинфундибулярного пути может быть относительно сохранной (см. рис. 4.18).

Таламический дофаминовый путь

Дофаминовый путь, иннервирующий таламус у приматов, описан относительно недавно. Он возникает из нескольких участков, таких как периакведуктальное (околоводопроводное) серое вещество, вентральная часть среднего мозга, различные гипоталамические ядра и латеральные парабрахиальные ядра (см. рис. 4.11). Функция этого пути все еще является предметом исследований, но предполагается, что он может регулировать механизмы сна и пробуждения, избирательно пропуская информацию, проходящую через таламус к коре и другим областям головного мозга. В настоящее время нет доказательств того, что функционирование этого пути нарушено у пациентов с шизофренией.

Глутамат

В последние годы нейромедиатору глутамату приписывают ключевую роль в патофизиологических теориях шизофрении и ряда других психических расстройств, в том числе депрессии. Теперь это также и важнейшая мишень для новых психофармакологических средств, которые будут применяться для лечения шизофрении и депрессии в будущем. Важно понять теории о роли глутамата при шизофрении и других психических расстройствах, а также то, как аномально функционирующие глутаматные системы влияют на дофаминовые системы при шизофрении. Стоит также разобраться, какие предпосылки указывают на то, что глутаматные системы могут стать важными мишенями для новых лекарственных препаратов, применяемых для лечения шизофрении. Но для того, чтобы усвоить этот материал, сначала необходимо рассмотреть регуляцию глутаматной нейротрансмиссии. Глутамат является главным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС. Иногда его называют «главным включателем» головного мозга, поскольку он может возбуждать и включать практически все нейроны ЦНС. Следовательно, синтез глутамата, его метаболизм, регуляция рецепторов, а также основные глутаматные пути имеют решающее значение для функционирования мозга и поэтому будут рассмотрены здесь.

Синтез глутамата

Нейромедиатор глутамат, известный также как глутаминовая кислота, по своей химической природе является аминокислотой. В организме глутамат используется преимущественно как аминокислотный строительный материал для биосинтеза белка, а не как нейромедиатор. Использующийся в качестве нейромедиатора глутамат синтезируется из глутамина в глии, которая также участвует в переработке и восстановлении глутамата, высвободившегося при нейротрансмиссии. Хранится глутамат в синаптических пузырьках глутаматных нейронов. Высвобождаясь из синаптических пузырьков, он взаимодействует с рецепторами в синапсах,

Рис. 4.19, А. Переработка и восстановление глутамата: часть 1. После высвобождения глутамата из пресинаптического нейрона (1) он захватывается в глиальные клетки с помощью транспортёра возбуждающих аминокислот (EAAT, excitatory amino acid transporter) (2)

Рис. 4.19, Б. Переработка и восстановление глутамата: часть 2. Оказавшись в клетках глии, глутамат под действием фермента глутаминсинтетазы превращается в глутамин (3)

а затем захватывается соседними глиальными клетками с помощью насоса обратного захвата, известного как транспортер возбуждающих аминокислот (ЕААТ, ekcitatory amino acid transporter) (рис. 4.19, А). Пресинаптический глутаматный нейрон и постсинаптический участок глутаматергической нейротрансмиссии также могут иметь ЕААТ (не показаны на рисунках). Однако роль этих транспортёров в переработке и восстановлении глутамата не столь велика, как в случае с ЕААТ глиальных клеток (см. рис. 4.19, А).

После обратного захвата в клетках глии глутамат превращается в глутамин под действием фермента глутаминсинтетазы (стрелка 3 на рис. 4.19, Б). Вполне возможно, что глутамат не просто повторно используется, а превращается в глутамин для того, чтобы остаться в пуле необходимых для образования нейромедиаторов веществ и не расходоваться на синтез белка. Из глиальных клеток глутамин высвобождается по механизму обратного транспорта с помощью насоса, известного как специфический транс-

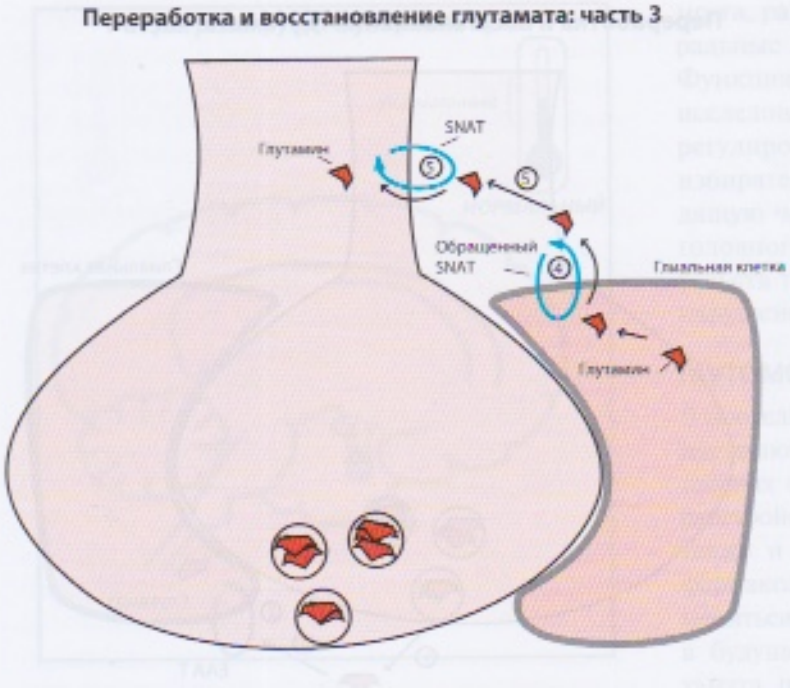


Рис. 4.19, В. Переработка и восстановление глутамата: часть 3. Глутамин высвобождается из глиальных клеток с помощью специфического транспортёра нейтральных аминокислот (глиальный SNAT, specific neutral amino acid transporter) в ходе обратного транспорта (4). Затем с помощью SNAT глутамин захватывается в глутаматные нейроны (5)

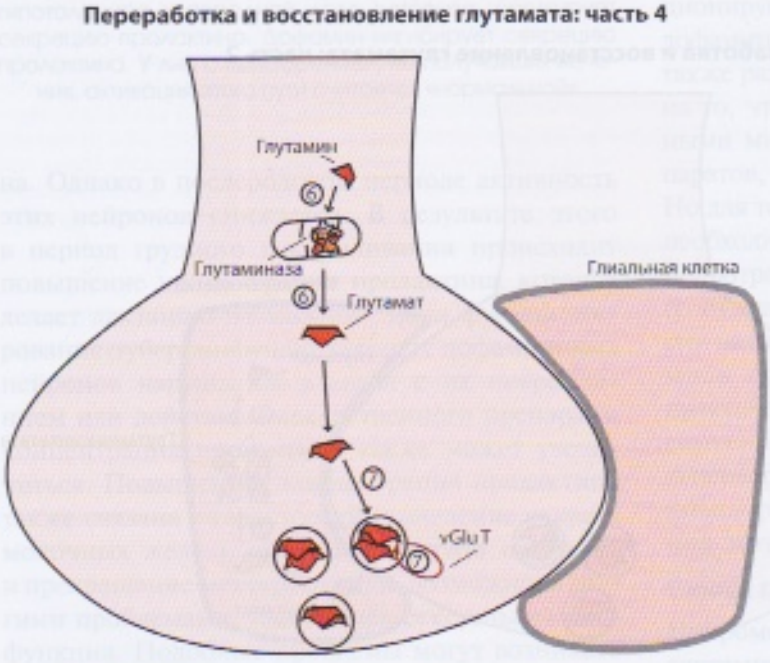


Рис. 4.19, Г. Переработка и восстановление глутамата: часть 4. В пресинаптическом глутаматном нейроне глутамин превращается в глутамат под действием фермента глутаминазы (6). Затем глутамат с помощью везикулярного транспортёра глутамата (vGluT, vesicular glutamate transporter) захватывается в синаптические пузырьки, где хранится до момента последующего высвобождения в ходе нейротрансмиссии (7)

портёр нейтральных аминокислот (SNAT, specific neutral amino acid transporter, стрелка 4 на рис. 4.19, В). Глутамин также может быть транспортирован из клеток глии с помощью второго переносчика, известного как глиальный транспортёр аланина, серина и цистеина или ASC-T (alanine-serine-cysteine transporter) (не показан). Когда глиальные SNAT и ASC-T работают в направлении внутрь, они транспортируют глутамин и другие аминокислоты в клетки глии. Здесь же они работают в обратном направлении, так что глутамин может выйти из глиальной клетки, а затем переместиться в нейрон с помощью другого типа нейронального SNAT, работающего в направлении внутрь по принципу обратного захвата (стрелка 5 на рис. 4.19, В).

Оказавшись внутри нейрона, глутамин под действием митохондриального фермента глутаминазы обратно превращается в глутамат, чтобы быть использованным в качестве нейромедиатора (стрелка 6 на рис. 4.19, Г). Затем глутамат транспортируется в синаптические

пузырьки с помощью везикулярного транспортёра глутамата (vGluT, vesicular glutamate transporter, стрелка 7 на рис. 4.19, Г). Там он хранится до момента последующего высвобождения в ходе нейротрансмиссии. После высвобождения действие глутамата прекращается не за счет ферментативного расщепления, как в других нейротрансмиттерных системах, а за счет удаления глутамата посредством ЕААТ, находящихся на нейронах или глиальных клетках. В результате весь цикл начинается снова (рис. 4.19, А–Г).

Синтез комедиаторов глутамата — глицина и D-серина

Любопытная особенность глутаматных систем состоит в том, что одному из ключевых глутаматных рецепторов для осуществления своей работы, помимо самого глутамата, требуется также наличие комедиатора. Этим рецептором является описываемый далее NMDA-рецептор, а функцию комедиатора выполняет аминокислота глицин (рис. 4.20) либо другая аминокислота, которая тесно связана с глицином и называется D-серин (рис. 4.21).

Синтез глицина — комедиатора NMDA-рецепторов

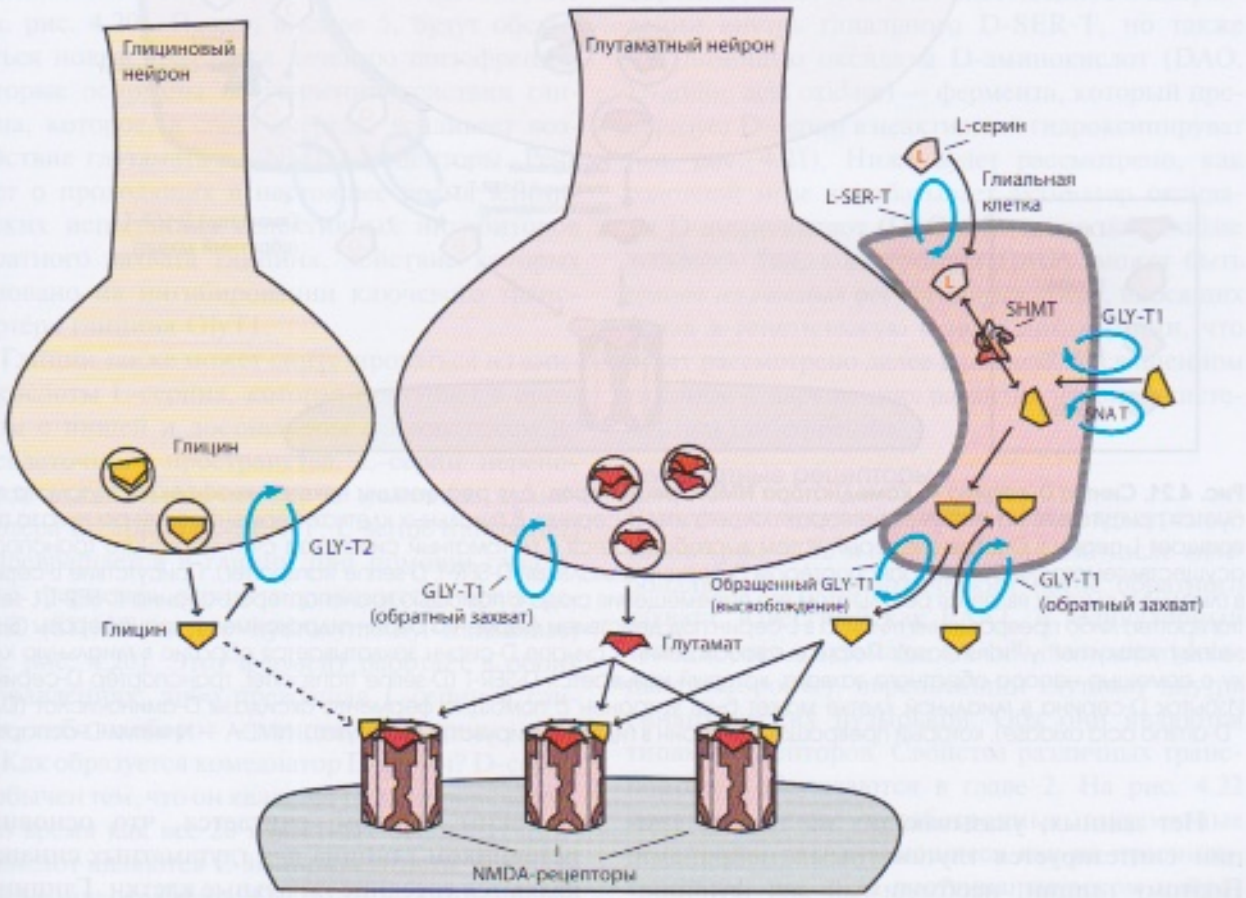


Рис. 4.20. Синтез глицина — комедиатора NMDA-рецепторов. Действие глутамата на NMDA-рецепторы частично зависит от наличия комедиатора — глицина или D-серина. Глицин может быть получен непосредственно из аминокислот, поступающих в организм с пищей, после чего он транспортируется в глиальные клетки посредством транспортёра глицина (GlyT1) или с помощью специфического транспортёра нейтральных аминокислот (SNAT, specific neutral amino acid transporter). Глицин также может вырабатываться в глициновых нейронах и в глиальных клетках. Глициновые нейроны обеспечивают лишь небольшое количество глицина для глутаматных синапсов, поскольку основная часть глицина, высвобождаемого глициновыми нейронами, используется в глициновых синапсах и затем захватывается обратно в пресинаптические глициновые нейроны с помощью транспортёра глицина 2-го типа (GlyT2, glycine 2 transporter). В глутаматных синапсах более существенную роль играет глицин, вырабатываемый глиальными клетками. В глиальных клетках аминокислота L-серин захватывается в клетки глии с помощью транспортёра L-серина (L-SER-T, L-serine transporter) и под действием фермента серин-гидроксиметил-трансферазы (SHMT, serine hydroxymethyl-transferase) превращается в глицин. Глицин из глиальных клеток высвобождается в глутаматный синапс за счет обратного транспорта, осуществляемого транспортёром глицина 1-го типа (GlyT1, glycine 1 transporter). Внеклеточный глицин затем транспортируется обратно в глиальные клетки с помощью насоса обратного захвата — GlyT1. NMDA — N-метил-D-аспартат

Синтез D-серина — комедиатора NMDA-рецепторов

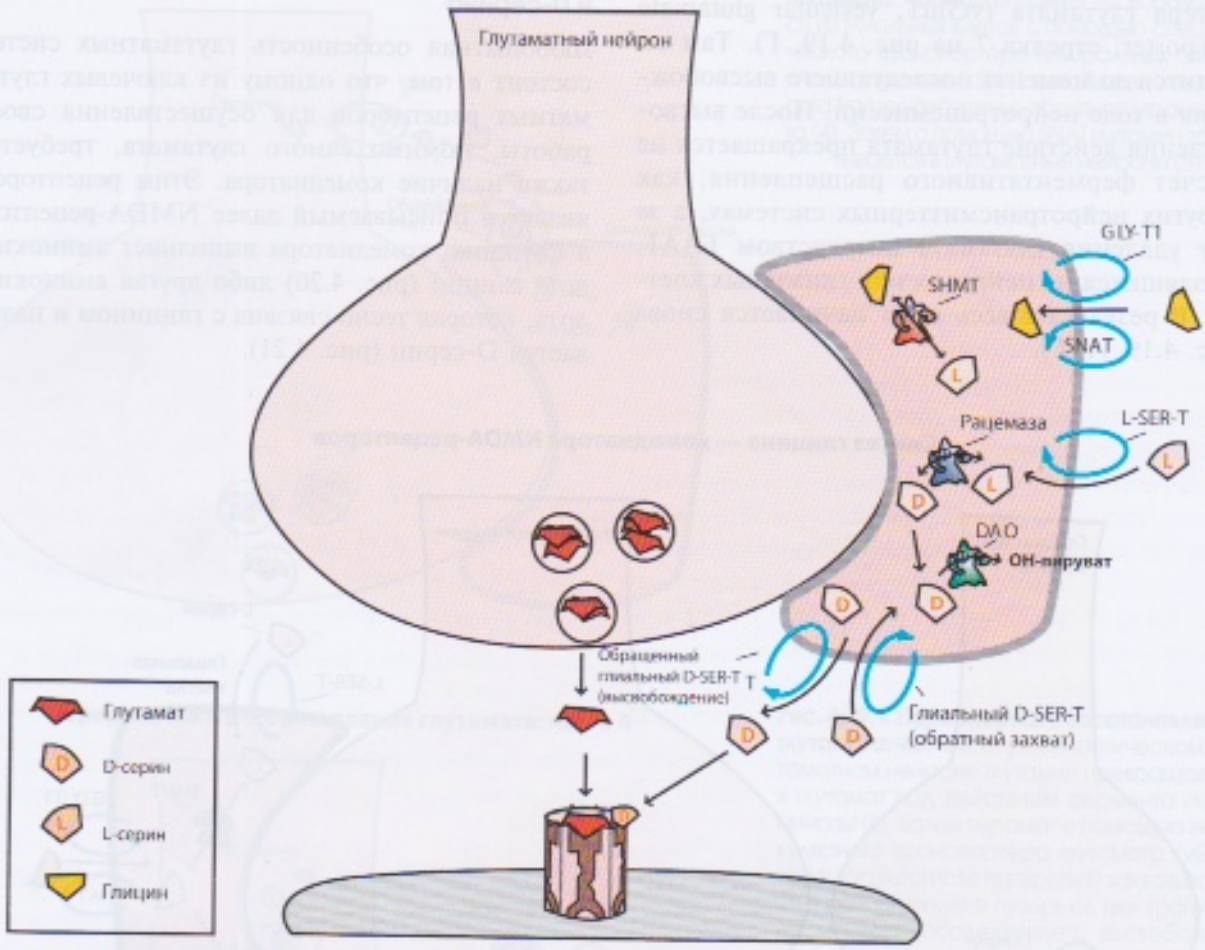


Рис. 4.21. Синтез D-серина — комедиатора NMDA-рецепторов. Для реализации некоторых эффектов глутамата требуется присутствие на NMDA-рецепторах глицина или D-серина. В глиальных клетках фермент серин-рацемаза превращает L-серин в D-серин, который затем высвобождается в глутаматный синапс за счет обратного транспорта, осуществляемого глиальным транспортёром D-серина (глиальный D-SER-T, D-serine transporter). Присутствие L-серина в глиальных клетках является результатом его перемещения сюда с помощью транспортёра L-серина (L-SER-T, L-serine transporter) либо превращения глицина в L-серин под действием фермента серин гидроксиметил-трансферазы (SHMT, serine hydroxymethyl-transferase). После высвобождения в синапс D-серин захватывается обратно в глиальную клетку с помощью насоса обратного захвата, который называется D-SER-T (D-serine transporter, транспортёр D-серина). Избыток D-серина в глиальной клетке может быть устранен с помощью фермента оксидазы D-аминокислот (DAO, D-amino acid oxidase), который превращает D-серин в гидроксипируват (OH-пируват). NMDA — N-метил-D-аспартат

Нет данных, указывающих на то, что глицин синтезируется глутаматными нейронами. Поэтому глицин, необходимый для функционирования NMDA-рецепторов, глутаматные нейроны должны получить либо из глициновых нейронов, либо из клеток глии (см. рис. 4.20). Глициновые нейроны высвобождают глицин, но лишь небольшое его количество попадает в глутаматные синапсы. Дело в том, что высвобождаемый глицин не может диффундировать очень далеко от глициновых нейронов. Он возвращается обратно в клетки при помощи насоса обратного захвата глицина, известного как транспортёр глицина 2-го типа (GlyT2, glycine transporter 2) (см. рис. 4.20).

Таким образом, считается, что основным источником глицина для глутаматных синапсов являются соседние глиальные клетки. Глицин из синапса может захватываться в клетки глии либо в глутаматные нейроны с помощью транспортёра глицина 1-го типа, (GlyT1, glycine transporter 1) (см. рис. 4.20). Также глицин может захватываться в клетки глии с помощью глиального специфического транспортёра нейтральных аминокислот (SNAT, specific neutral amino acid transporter). Ничего не известно насчет возможности хранения глицина в синаптических пузырьках глиальных клеток. Но, как мы узнаем далее, считается, что комедиатор D-серин хранится в определенном типе синаптических

пузырьков клеток глии. Тем не менее глицин, находящийся в цитоплазме глиальных клеток, может высвобождаться в синапсы. Он покидает глиальные клетки и попадает в глутаматный синапс с помощью обращенного (работающего в противоположном направлении) транспортёра GlyT1 (см. рис. 4.20). Оказавшись снаружи, глицин может вернуться обратно в глиальную клетку с помощью направленного внутрь GlyT1, который работает как насос обратного захвата и играет основную роль в прекращении синаптического действия глицина (см. рис. 4.20). Транспортёры GlyT1, возможно, также находятся и на глутаматных нейронах, однако на сегодняшний день хранение и высвобождение глицина из глутаматных нейронов изучены недостаточно (см. рис. 4.20). Позже, в главе 5, будут обсуждаться новые подходы к лечению шизофрении, которые основаны на усилении действия глицина, которое, в свою очередь, усиливает воздействие глутамата на NMDA-рецепторы. Речь идет о проходящих в настоящее время клинических испытаниях селективных ингибиторов обратного захвата глицина, действие которых основано на ингибировании ключевого транспортёра глицина GlyT1.

Глицин также может синтезироваться из аминокислоты L-серина, которая поступает в организм с пищей и доставляется с кровотоком до внеклеточного пространства. L-серин переносится в глиальные клетки с помощью транспортёра L-серина (L-SER-T, L-serine transporter) и превращается в глицин при помощи глиального фермента серин-гидроксиметил-трансферазы (SHMT, serine hydroxymethyl-transferase) (см. рис. 4.20). Этот фермент работает в обоих направлениях, либо превращая L-серин в глицин, либо наоборот — глицин в L-серин.

Как образуется комедиатор D-серин? D-серин необычен тем, что он является D-аминокислотой, в то время как все 20 известных основных аминокислот являются L-аминокислотами, включая зеркальное отражение D-серина — аминокислоту L-серин. При этом D-серин обладает высоким сродством к глициновому участку NMDA-рецепторов, а в глиальных клетках есть фермент D-серин-рацемаза, который может превращать обычный L-серин в являющуюся нейромедиатором аминокислоту D-серин, и наоборот (см. рис. 4.21). Таким образом, D-серин может быть получен либо из глицина, либо из L-серина, оба из которых могут транспортироваться в клетки глии при помощи своих собственных транспортёров. Затем глицин превращается в L-серин под действием фермента серин-гидроксиметил-трансферазы (SHMT), и, наконец, L-серин превращается в D-серин при помощи фермента D-серин-рацемазы (см. рис. 4.21). Интересно, что полученный таким образом D-серин может сохраняться в своего рода пузырьках в глиальной клетке для последующего высвобождения с помощью обращенного (работающего в противоположном направлении) транспортёра D-серина (D-SER-T, D-serine transporter). Попадая в глутаматные синапсы, содержащие NMDA-рецепторы, D-серин используется в процессе нейротрансмиссии. Прекращение действия D-серина осуществляется не только при помощи синаптического обратного захвата за счет работающего в направлении внутрь глиального D-SER-T, но также и с помощью оксидазы D-аминокислот (DAO, D-amino acid oxidase) — фермента, который преобразует D-серин в неактивный гидроксипируват (см. рис. 4.21). Ниже будет рассмотрено, как головной мозг вырабатывает активатор оксидазы D-аминокислот (DAOA, D-amino acid oxidase activator). Ген, кодирующий DAOA, может быть одним из важных регуляторных генов, вносящих вклад в генетическую основу шизофрении, что будет рассмотрено далее в разделе, посвященном гипотезе о нарушениях развития нервной системы при шизофрении.

Глутаматные рецепторы

Существует несколько типов глутаматных рецепторов (рис. 4.22 и табл. 4.7), в том числе нейрональный пресинаптический насос обратного захвата, известный как EAAT, и везикулярный транспортёр глутамата (vGluT, vesicular glutamate transporter), переносящий глутамат внутрь синаптических пузырьков. Оба они являются типами рецепторов. Свойства различных транспортёров обсуждаются в главе 2. На рис. 4.22 показаны также метаботропные глутаматные рецепторы, располагающиеся как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом нейронах. Метаботропные глутаматные рецепторы — это те глутаматные рецепторы, которые связаны с G-белками. Свойства рецепторов, связанных с G-белком, также обсуждались в главе 2.

Существует по меньшей мере восемь подтипов метаботропных глутаматных рецепторов, которые организованы в три отдельные группы (см. табл. 4.7). Исследования показывают, что метаботропные рецепторы II и III групп могут возникать на пресинаптических нейронах, где они действуют в качестве ауторецепторов, блокирующих высвобождение глутамата (рис. 4.23).

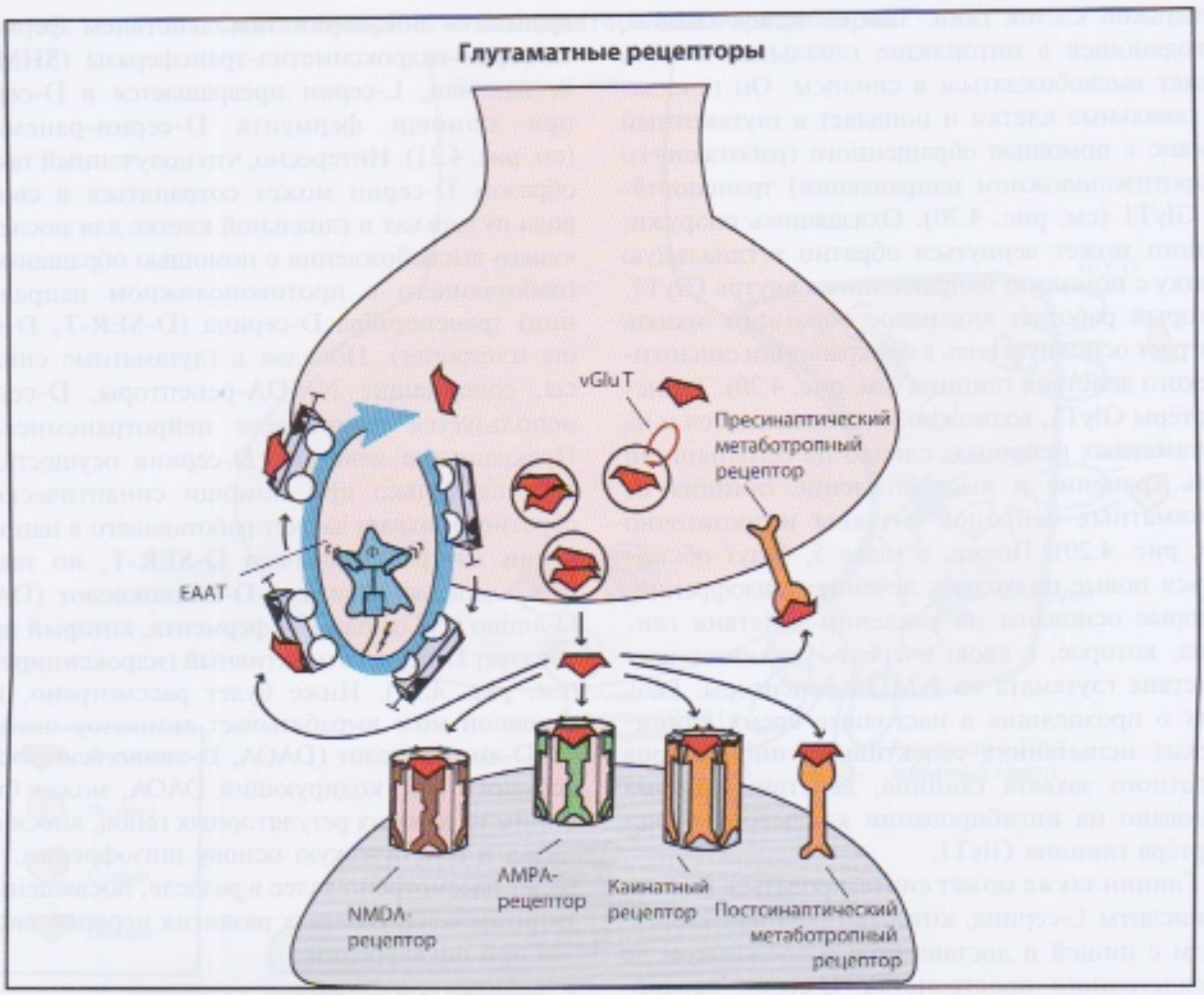


Рис. 4.22. Глутаматные рецепторы. На рисунке представлены рецепторы глутамата, регулирующие глутаматергическую нейротрансмиссию. Транспортёр возбуждающих аминокислот (EAAT, excitatory amino acid transporter) расположен пресинаптически и отвечает за удаление избытка глутамата из синапса. Везикулярный транспортёр глутамата (vGluT, vesicular transporter for glutamate) переносит глутамат в синаптические пузырьки, в которых глутамат хранится до момента своего высвобождения в синапс в ходе нейротрансмиссии. Метаботропные глутаматные рецепторы (связаны с G-белками) могут быть как пресинаптическими, так и постсинаптическими. Три типа постсинаптических глутаматных рецепторов связаны с ионными каналами — их называют также лиганд-зависимыми ионными каналами. Это NMDA-рецепторы (NMDA, N-метил-D-аспартат), AMPA-рецепторы (AMPA, α–amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и каинатные рецепторы. Названия этих рецепторов происходят от связывающихся с ними агонистов

Действие лекарственных препаратов, которые являются агонистами этих пресинаптических ауторецепторов (то есть стимулируют их), приводит к *уменьшению* высвобождения глутамата. Такие препараты могут быть потенциально полезными в качестве антиконвульсантов и стабилизаторов настроения, а также могут защищать от эксайтотоксичности глутамата, что будет объяснено далее. Метаботропные глутаматные рецепторы I группы располагаются преимущественно постсинаптически. Предполагается, что здесь они взаимодействуют с другими постсинаптическими глутаматными рецепторами, облегчая и усиливая ответные реакции, опосредованные глутаматными рецепторами лиганд-зависимых ионных каналов в ходе возбуждающей глутаматергической нейротрансмиссии (см. рис. 4.22).

NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы и каинатные рецепторы глутамата названы по имени агонистов, которые селективно связываются с ними. Все они являются членами семейства рецепторов лиганд-зависимых ионных каналов (см. рис. 4.22 и табл. 4.7). Эти лиганд-зависимые ионные каналы известны также как ионотропные рецепторы и рецепторы, связанные с ионными каналами. Свойства лиганд-зависимых ионных каналов обсуждались в главе 3. Как правило, они

Таблица 4.7. Глутаматные рецепторы

Метаботропные			
Группа I	mGluR1		
	mGluR5		
Группа II	mGluR2		
	mGluR3		
Группа III	mGluR4		
	mGluR6		
	mGluR7		
	mGluR8		
Ионотропные (лиганд-зависимые ионные каналы; рецепторы, связанные с ионными каналами)			
Функциональный класс	**Семейство генов**	**Агонисты**	**Антагонисты**
AMPA	GluR1	Глутамат	
	GluR2	AMPA	
	GluR3	Каинат	
	GluR4		
Каинатные	GluR5	Глутамат	
	GluR6	Каинат	
	GluR7		
	KA1		
	KA2		
NMDA	NR1	Глутамат	
	NR2A	Аспартат	
	NR2B	NMDA	MK801
	NR2C		Кетамин
	NR2D		PCP (фенциклид)

располагаются постсинаптически и действуют совместно, модулируя возбуждающую постсинаптическую нейротрансмиссию, запускаемую глутаматом. В частности, AMPA- и каинатные рецепторы могут опосредовать быструю возбуждающую нейротрансмиссию, позволяя ионам натрия проникать внутрь нейрона и деполяризовать его (рис. 4.24). NMDA-рецепторы в состоянии покоя обычно заблокированы ионами магния, который закрывает кальциевый канал (рис. 4.25). NMDA-рецепторы являются интересным примером «детектора совпадений», который открывается и впускает кальций в нейрон, вызывая тем самым постсинаптические эффекты глутаматной нейротрансмиссии, только в том случае, когда три явления происходят в одно и то же время: глутамат занимает свой участок связывания на NMDA-рецепторе, глицин или D-серин связываются со своими участками на NMDA-рецепторе и возникает деполяризация, позволяющая устранить магниевую «пробку» (рис. 4.25 и 4.26). К важным сигналам NMDA-рецепторов, которые активируются при открытых кальциевых каналах, относятся, среди прочих, долговременная потенциация и синаптическая пластичность, что будет объяснено далее в этой главе.

Ключевые глутаматные пути головного мозга

Глутамат является повсеместно присутствующим возбуждающим нейромедиатором, который, по-видимому, способен возбудить практически любой нейрон в головном мозге, в связи с чем его иногда называют «главным включателем». Тем не менее существует несколько конкретных глутаматергических путей, которые имеют особое значение для психофармакологии и патофизиологии шизофрении (рис. 4.27). Это:

- кортико-стволовой (а);
- кортико-стриарный (б);
- гиппокампально-стриарный (в);
- таламо-кортикальный (г);
- кортико-таламический (д);
- кортико-кортикальный (прямой) (е);
- кортико-кортикальный (непрямой) (ж).

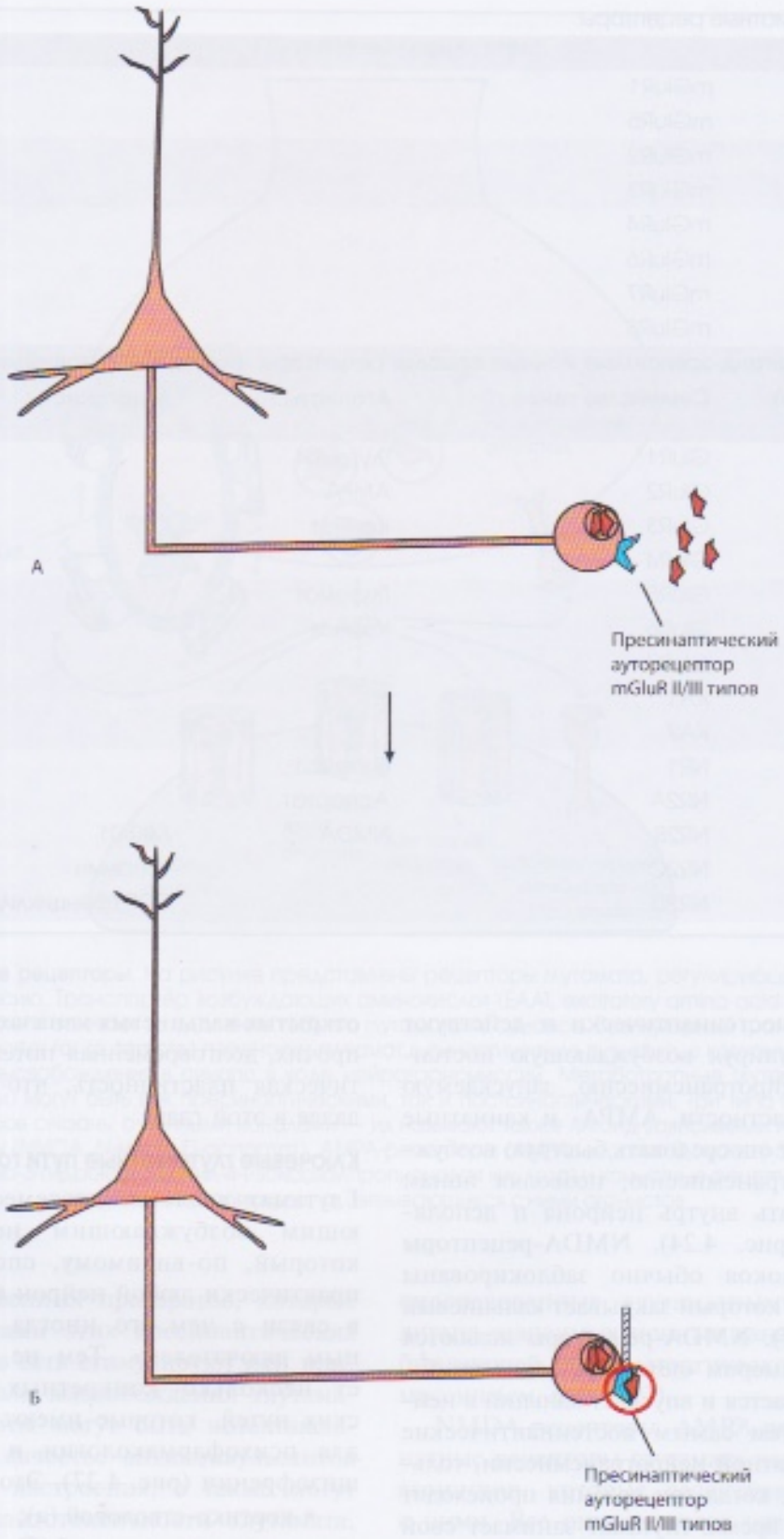


Рис. 4.23. Метаботропные глутаматные ауторецепторы. Метаботропные глутаматные рецепторы II и III групп могут располагаться пресинаптически, выполняя роль ауторецепторов, регулирующих высвобождение глутамата. Когда глутамат попадает в синапс (А) и его синаптическая концентрация начинает возрастать, он может связаться с ауторецептором, который ингибирует дальнейшее высвобождение глутамата (Б)

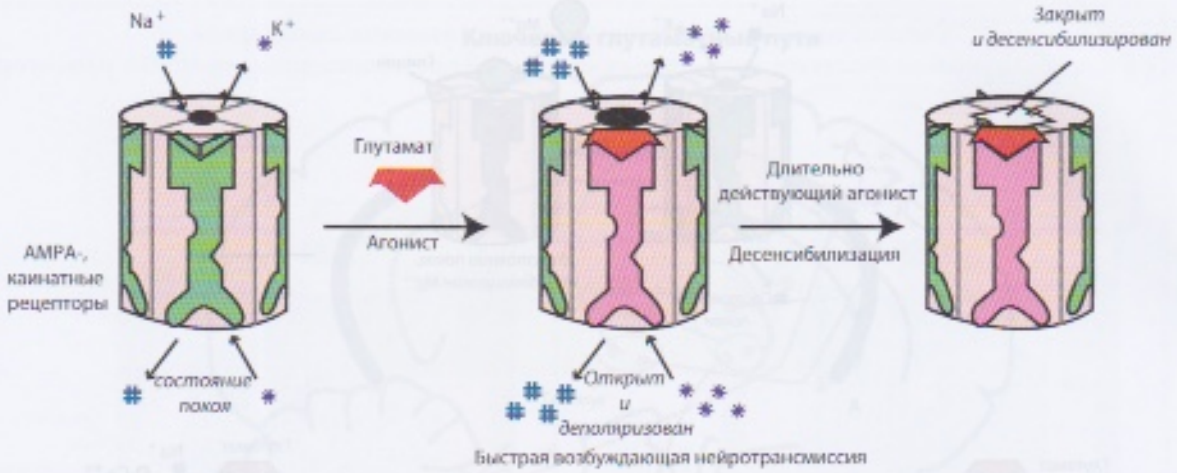


Рис. 4.24. Глутамат на AMPA- и каинатных рецепторах. В отличие от NMDA-рецепторов, AMPA- и каинатным рецепторам для того, чтобы открыть канал, нужно лишь связаться с глутаматом. Это приводит к быстрой возбуждающей нейротрансмиссии и деполяризации мембраны. Длительное связывание агониста глутамата приведет к десенсибилизации рецептора, в результате чего канал закроется и будет временно невосприимчив к агонисту. AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA — N-метил-D-аспартат

Рис. 4.25. Магний в качестве негативного аллостерического модулятора. Магний является негативным аллостерическим модулятором глутаматных NMDA-рецепторов. Для открытия глутаматного NMDA-рецептора требуется присутствие как глутамата, так и глицина, каждый из которых связывается с отдельным участком рецептора. Когда мембрана не деполяризована, магний, связанный с рецептором, не дает возможность глутамату и глицину реализовывать свое действие, то есть не позволяет ионному каналу открыться. Для того чтобы канал открылся, деполяризация должна устранить магний, в то время как глутамат и глицин должны быть связаны со своими участками на комплексе лиганд-зависимого ионного канала. NMDA — N-метил-D-аспартат

Кортико-стволовые глутаматные пути (а). Очень важный нисходящий глутаматергический путь, проецирующийся от корковых пирамидных нейронов до нейротрансмиттерных центров ствола мозга, которые включают в себя ядра шва (серотонин), вентральную область покрышки и черную субстанцию (дофамин), а также голубое пятно (норадреналин) (см. рис. 4.27, путь а). Это кортико-стволовой глутаматный путь, который является ключевым регулятором высвобождения нейромедиаторов. Прямая иннервация моноаминовых нейронов ствола мозга этими возбуждающими кортико-стволовыми глутаматными нейронами *стимулирует* высвобождение нейромедиаторов. А непрямая иннервация моноаминовых нейронов этими

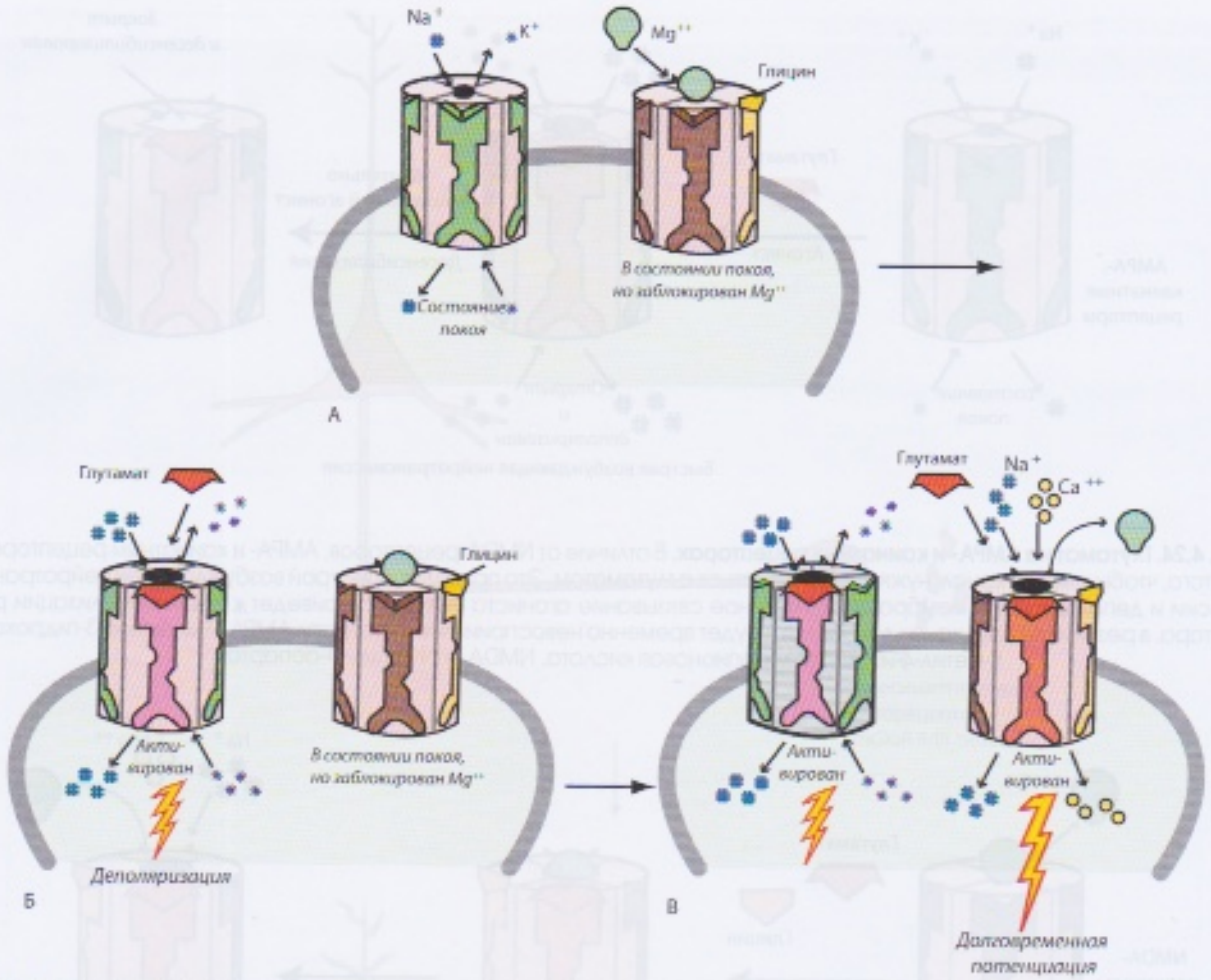


Рис. 4.26. Распространение сигнала посредством глутаматных рецепторов. (А) Слева показан находящийся в состоянии покоя AMPA-рецептор с натриевым каналом. Минимальное количество натрия проникает в клетку в обмен на калий. Справа показан NMDA-рецептор с магнием, блокирующим кальциевый канал, и глицином, связанным со своим участком. (Б) Когда появляется глутамат, он связывается с AMPA-рецептором, в результате чего натриевый канал открывается, увеличивая тем самым поток натрия в дендрит и калия из дендрита. Это приводит к деполяризации мембраны и возникновению нервного импульса в постсинаптическом нейроне. (В) Деполяризация мембраны устраняет магний из кальциевого канала. В случае связывания глутамата с NMDA-рецептором в присутствии глицина происходит открытие ионного канала NMDA-рецептора, что делает возможным поток ионов кальция в клетку. Поток ионов кальция через NMDA-рецепторы способствует долговременной потенциации — феномену, который может быть связан с долговременным научением, синаптогенезом и другими нейрональными функциями. AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA — N-метил-D-аспартат

возбуждающими кортико-стволовыми глутаматными нейронами, которая осуществляется с помощью вставочных ГАМКергических нейронов ствола мозга, наоборот, *блокирует* высвобождение нейромедиаторов.

Кортико-стриарные глутаматные пути (б). Второй нисходящий глутаматергический путь от корковых пирамидных нейронов проецируется к стриарному комплексу (см. рис. 4.27, путь б). Если путь проецируется к дорсальной части полосатого тела (дорсальный стриатум), то его называют кортико-стриарным глутаматным путем. Если же путь проецируется к особой области вентральной части полосатого тела (вентральный стриатум), известной как прилежащее ядро (nucleus accumbens), то он называется кортико-аккумбенсным глутаматным путем. В обоих случаях эти нисходящие глутаматные пути оканчиваются на ГАМК-нейронах, которые проецируются к «ретрансляционной станции», находящейся в другой части стриарного комплекса — бледном шаре.

Гиппокампально-аккумбенсный глутаматный путь (в). Другой ключевой глутаматный путь, проецирующийся от гиппокампа к прилежащему ядру, известен как гиппокампально-аккумбенсный глутаматный путь (см. рис. 4.27, путь в). Отдельные теории связывают этот конкретный

Рис. 4.27. Глутаматные пути головного мозга. Хотя глутамат может оказывать воздействие практически на все нейроны в головном мозге, существуют ключевые глутаматные пути, играющие особенно важную роль в развитии шизофрении. (а) Кортико-стволовой глутаматный путь — это нисходящий путь, который проецируется от кортикальных пирамидных нейронов префронтальной коры к нейротрансмиттерным центрам ствола мозга (шов, голубое пятно, вентральная область покрышки, черная субстанция) и регулирует высвобождение нейромедиаторов. (б) Другой нисходящий глутаматергический путь проецируется от префронтальной коры к полосатому телу (кортико-стриарный глутаматный путь) и прилежащему ядру (кортико-аккумбенсный глутаматный путь) и представляет собой кортико-стриарную часть кортико-стриато-таламических петель. (в) Существует также глутаматергическая проекция от вентрального гиппокампа к прилежащему ядру. (г) Таламо-кортикальные глутаматные пути являются восходящими путями, они исходят от таламуса и иннервируют пирамидные нейроны коры. (д) Кортико-таламические глутаматные пути нисходят от префронтальной коры к таламусу. (е) Интракортикальные пирамидные нейроны могут взаимодействовать друг с другом напрямую за счет нейромедиатора глутамата; эти пути известны как кортико-кортикальные глутаматергические пути. (ж) Интракортикальные пирамидные нейроны также могут взаимодействовать посредством ГАМКергических интернейронов

путь с шизофренией (см. далее). Подобно кортико-стриарному и кортико-аккумбенсному глутаматным путям (б на рис. 4.27), гиппокампальная глутаматная проекция к прилежащему ядру также оканчивается на ГАМК-нейронах прилежащего ядра, которые, в свою очередь, проецируются к «ретрансляционной станции» в бледном шаре.

Таламо-кортикальный глутаматный путь (г). По этому пути (см. рис. 4.27, путь г) информация поступает из таламуса обратно в кору, часто для обработки сенсорной информации.

Кортико-таламический глутаматный путь (д). Пятый глутаматный путь, известный как кортико-таламический глутаматный путь, проецируется к таламусу (см. рис. 4.27, путь д), где он может контролировать реагирование нейронов на сенсорную информацию.

Прямые кортико-кортикальные глутаматные пути (е). Наконец, в коре находится комплекс, состоящий из множества кортико-кортикальных глутаматных путей (см. рис. 4.27, пути е и ж). С одной стороны, пирамидные нейроны способны возбуждать друг друга в пределах коры головного мозга посредством прямого взаимодействия с использованием своего собственного нейромедиатора глутамата (см. рис. 4.27, путь е).

Непрямые кортико-кортикальные глутаматные пути (ж). С другой стороны, один пирамидный нейрон может ингибировать другой посредством активации вставочных нейронов, высвобождающих ГАМК (см. рис. 4.27, путь ж).

Гипотеза о гипофункции NMDA-рецептора при шизофрении: кетамин и фенциклидин

Согласно одной из основных современных гипотез шизофрении, глутаматная активность в NMDA-рецепторах является недостаточной вследствие нарушений формирования глутаматергических NMDA-синапсов в ходе развития нервной системы. Эта так называемая гипотеза о гипофункции NMDA-рецепторов при шизофрении возникла отчасти из наблюдений за тем, как гипофункция NMDA-рецепторов, вызван-

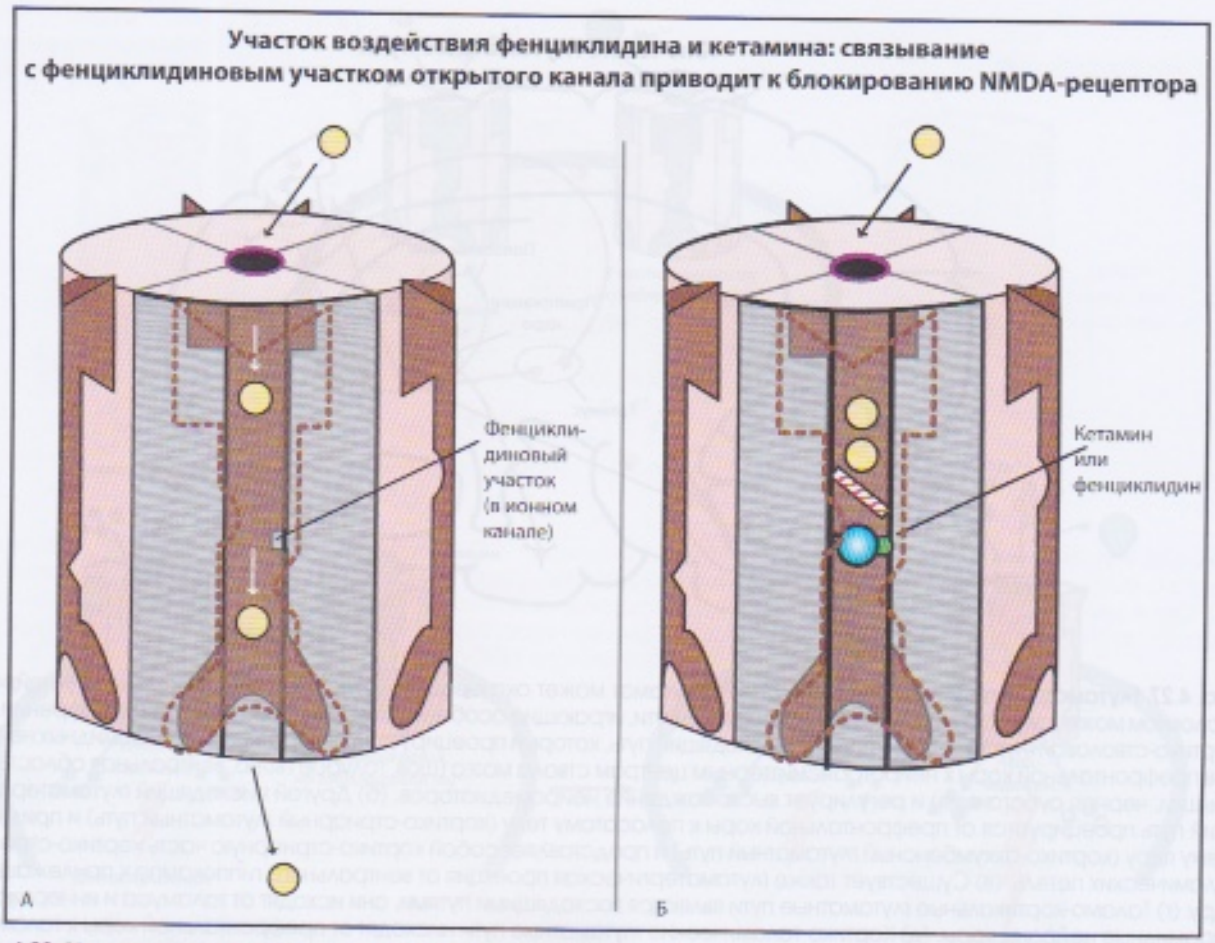


Рис. 4.28. Участок воздействия фенциклидина и кетамина. Анестетик кетамин связывается с открытоканальной конформацией NMDA-рецептора. Говоря более точно, он связывается с участком, расположенным внутри кальциевого канала данного рецептора, — этот участок часто называют фенциклидиновым, поскольку здесь также происходит связывание фенциклидина. Блокирование NMDA-рецепторов может предотвратить возбуждающее действие глутамата. NMDA — N-метил-D-аспартат

ная их агонистами PCP (фенциклид; название вещества и английская аббревиатура PCP происходят от химического наименования данного соединения: фенилциклогексил пиперидин, phenilcyclohexyl piperidine — *Примеч. ред.*) или кетамином (рис. 4.28), вызывает у нормальных лиц психотическое состояние, очень похожее на симптомы шизофрении. Амфетамин, способствующий высвобождению дофамина, также приводит к развитию у нормальных лиц психотического состояния с бредом и галлюцинациями, похожего на позитивные симптомы шизофрении. Но что действительно привлекательно в гипотезе о гипофункции NMDA-рецептора при шизофрении, так это то, что в отличие от амфетамина, который вызывает лишь позитивные симптомы, PCP и кетамин своим действием имитируют также когнитивные, негативные и аффективные симптомы шизофрении, такие как социальная отгороженность и исполнительная дисфункция.

Еще одним привлекательным аспектом гипотезы о гипофункции NMDA-рецептора является то, что она может также объяснить дофаминовую гипотезу шизофрении, представляя ее как следствие гипофункции NMDA-рецепторов.

Гипотеза о гипофункции NMDA-рецептора при шизофрении: неисправные NMDA-синапсы на вставочных ГАМКергических нейронах префронтальной коры

NMDA-рецепторы и синапсы в головном мозге встречаются повсеместно, и все они блокируются PCP или кетамином. Однако ведущая современная теория шизофрении объясняет возникновение этого психического расстройства аномалиями развития нервной системы при формировании глутаматных синапсов в конкретном участке, а именно на некоторых вставочных ГАМКергических нейронах коры головного мозга (см. на рис. 4.27, путь ж, а также

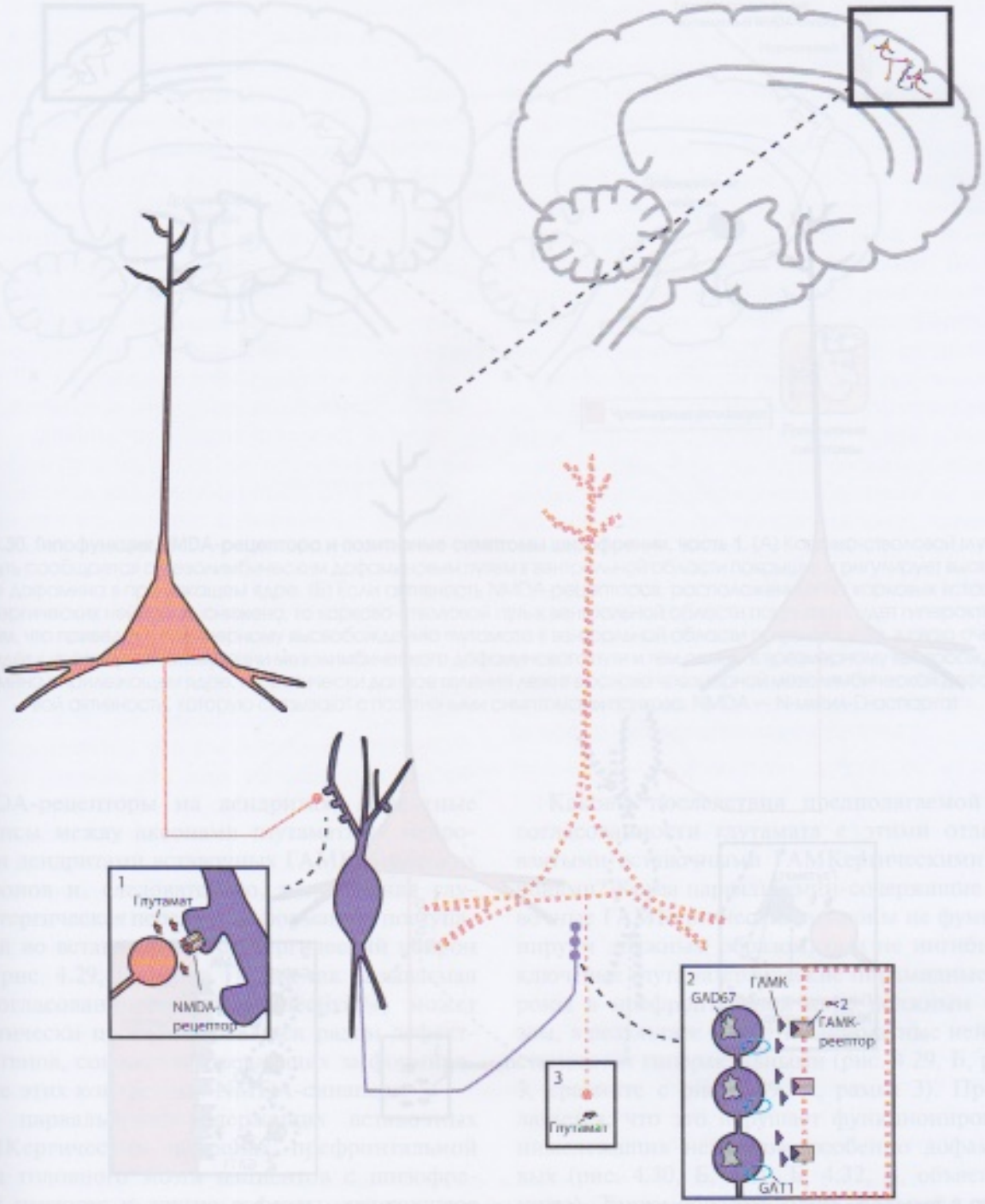


Рис. 4.29, А. Гипотетический участок глутаматной дисфункции при шизофрении, часть 1. Показанные здесь крупным планом корковые пирамидные нейроны взаимодействуют посредством вставочных ГАМКергических нейронов. (1) Глутамат высвобождается из интракортикального пирамидного нейрона и связывается с NMDA-рецептором, расположенным на вставочном ГАМКергическом нейроне. (2) После этого ГАМК высвобождается из вставочного нейрона и связывается с ГАМК-рецепторами подтипа α_2, которые располагаются на аксоне другого глутаматного пирамидного нейрона. (3) Это ингибирует пирамидный нейрон и тем самым уменьшает высвобождение глутамата данным нейроном. NMDA — N-метил-D-аспартат, ГАМК — γ-аминомасляная кислота

рамка 1 на рис. 4.29, А и Б). Похоже, что-то не в порядке с генетическим программированием этих конкретных вставочных ГАМКергических нейронов, которые могут быть выявлены в префронтальной коре как содержащие кальций-связывающий белок под названием парвальбумин (см. рис. 4.29, Б). Эти парвальбумин-содержащие вставочные ГАМКергические нейроны,

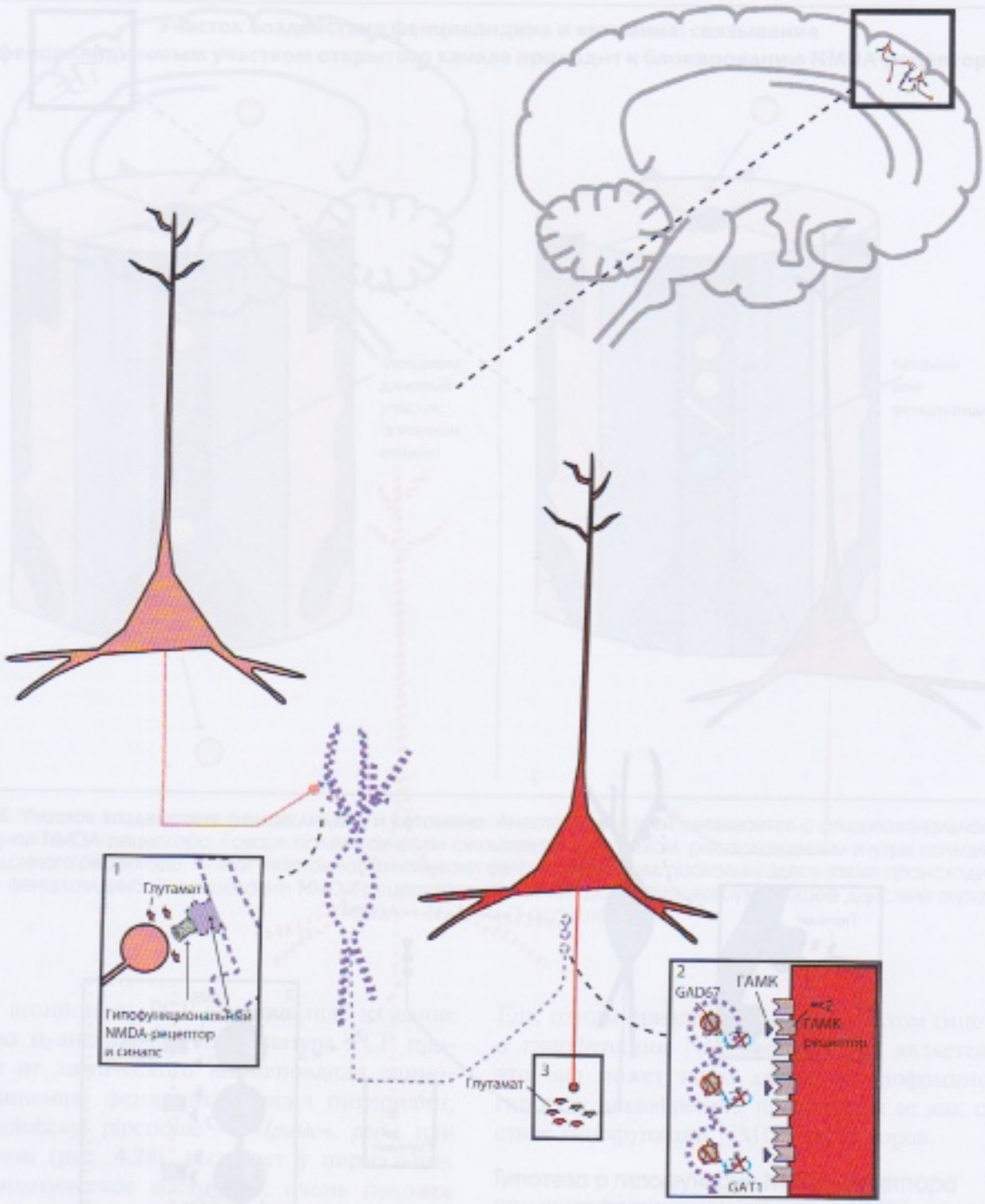


Рис. 4.29, Б. Гипотетический участок глутаматной дисфункции при шизофрении, часть 2. Показанные здесь крупным планом корковые пирамидные нейроны взаимодействуют друг с другом посредством ГАМКергических вставочных нейронов с гипофункциональными NMDA-рецепторами. (1) Глутамат высвобождается из интракортикального пирамидного нейрона, но NMDA-рецептор, с которым он связывается, является гипофункциональным. В результате глутамат не может в полной мере осуществить свое воздействие на NMDA-рецептор. (2) Это, в свою очередь, предотвращает высвобождение ГАМК из вставочного нейрона; таким образом, стимуляция ГАМК-рецепторов α_2, расположенных на аксоне другого глутаматного нейрона, не происходит. (3) Если ГАМК не связывается с ГАМК-рецепторами α_2, расположенными на аксоне пирамидного нейрона, то данный нейрон больше не ингибируется. Напротив, он становится чрезмерно активным и высвобождает избыточное количество глутамата. NMDA — N-метил-D-аспартат, ГАМК — γ-аминомасляная кислота

по-видимому, являются неисправными постсинаптическими партнерами для глутамата, поступающего от пирамидных нейронов префронтальной коры, с которыми они формируют синаптические соединения, содержащие дефектные NMDA-рецепторы (см. рис. 4.29, Б, рамка 1, сравните с рис. 4.29, А, рамка 1). Таким образом, у них гипофункциональные

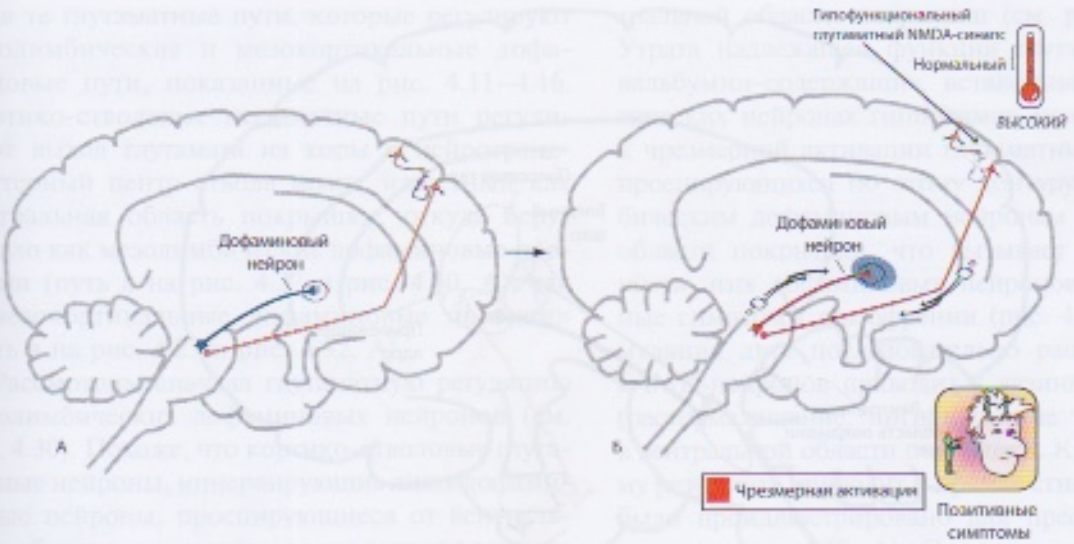


Рис. 4.30. Гипофункция NMDA-рецептора и позитивные симптомы шизофрении, часть 1. (А) Кортико-стволовой глутаматный путь сообщается с мезолимбическим дофаминовым путем в вентральной области покрышки и регулирует высвобождение дофамина в прилежащем ядре. (Б) Если активность NMDA-рецепторов, расположенных на корковых вставочных ГАМКергических нейронах, снижена, то корково-стволовой путь к вентральной области покрышки будет гиперактивированным, что приведет к чрезмерному высвобождению глутамата в вентральной области покрышки. Это, в свою очередь, приведет к чрезмерной стимуляции мезолимбического дофаминового пути и тем самым к чрезмерному высвобождению дофамина в прилежащем ядре. Теоретически данное явление лежит в основе чрезмерной мезолимбической дофаминовой активности, которую связывают с позитивными симптомами психоза. NMDA — N-метил-D-аспартат

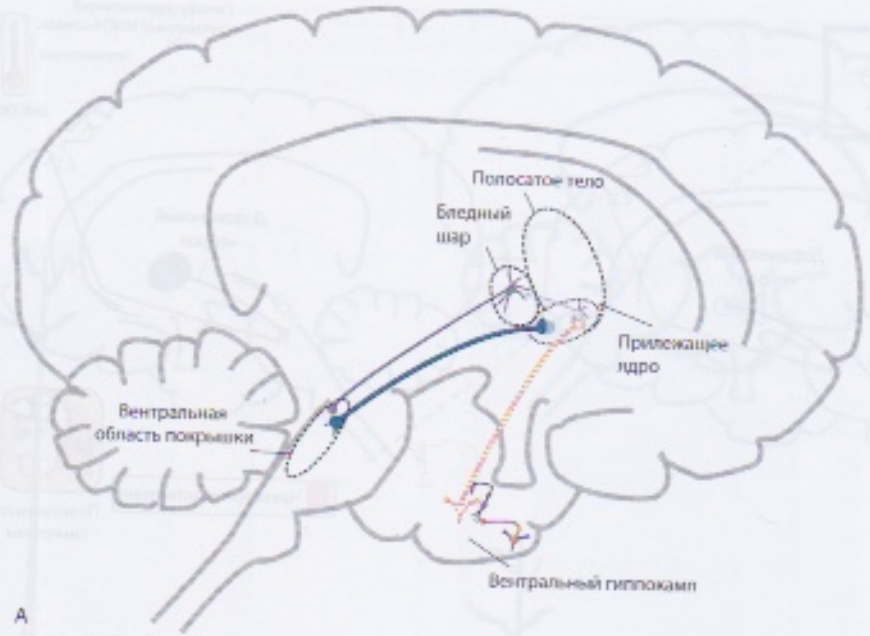
NMDA-рецепторы на дендритах, дефектные синапсы между аксонами глутаматных нейронов и дендритами вставочных ГАМКергических нейронов и, следовательно, неисправная глутаматергическая передача информации, поступающей во вставочный ГАМКергический нейрон (см. рис. 4.29, Б, рамка 1). Эта так называемая рассогласованность («dysconnectivity») может генетически программироваться рядом дефектных генов, совместно отвечающих за формирование этих конкретных NMDA-синапсов.

В парвальбумин-содержащих вставочных ГАМКергических нейронах префронтальной коры головного мозга пациентов с шизофренией имеются и другие дефекты, являющиеся следствием этой рассогласованности. В частности, в этих нейронах также есть недостаток фермента, образующего их собственный нейромедиатор ГАМК [а именно сниженная активность GAD67 (glutamic acid decarboxylase, декарбоксилаза глутаминовой кислоты)]. В результате этого в начальных сегментах постсинаптических аксонов пирамидных нейронов, которые они иннервируют, компенсаторно увеличивается число постсинаптических $ГАМК_A$-рецепторов, содержащих α_2-субъединицы (рис. 4.29, Б, рамка 2, сравните с рис. 4.29, А, рамка 2).

Каковы последствия предполагаемой рассогласованности глутамата с этими отдельно взятыми вставочными ГАМКергическими нейронами? Когда парвальбумин-содержащие вставочные ГАМКергические нейроны не функционируют должным образом, они не ингибируют ключевые глутаматергические пирамидные нейроны в префронтальной коре должным образом, в результате чего эти глутаматные нейроны становятся гиперактивными (рис. 4.29, Б, рамка 3, сравните с рис. 4.29, А, рамка 3). Предполагается, что это нарушает функционирование нижележащих нейронов, особенно дофаминовых (рис. 4.30, Б, 4.31, Б, 4.32, Б, объяснения ниже). Таким образом, один «больной» синапс в нейронном контуре может нарушить работу всего контура, от вставочного ГАМКергического нейрона и иннервируемых им глутаматных нейронов до нижележащих дофаминовых и далее расположенных нейронов.

Связь гипотезы о гипофункции NMDA-рецептора при шизофрении с дофаминовой гипотезой шизофрении: позитивные симптомы

Сложный комплекс взаимодействий позволяет глутамату регулировать высвобождение дофамина. Наиболее важными при шизофрении явля-



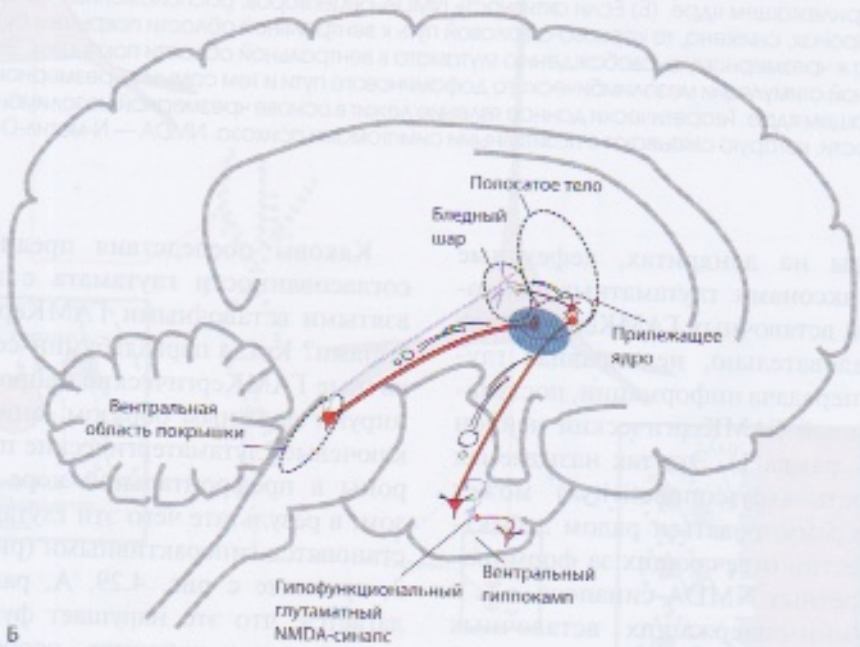


Рис. 4.31. Гипофункция NMDA-рецептора и позитивные симптомы шизофрении, часть 2. Гипофункциональные NMDA-рецепторы глутаматергических синапсов в вентральном гиппокампе также могут способствовать мезолимбической дофаминовой гиперактивности. (А) Глутамат, высвобождаемый в вентральном гиппокампе, связывается с NMDA-рецепторами, расположенными на вставочном ГАМКергическом нейроне, стимулируя высвобождение γ-аминомасляной кислоты. γ-Аминомасляная кислота связывается с рецепторами, расположенными на пирамидном глутаматном нейроне, который проецируется к прилежащему ядру; в результате высвобождение глутамата здесь ингибируется. Отсутствие глутамата в прилежащем ядре создает условия для нормальной активации ГАМКергического нейрона, проецирующегося к бледному шару, который, в свою очередь, обеспечивает нормальную активацию ГАМКергического нейрона, проецирующегося к вентральной области покрышки. Это приводит к нормальной активации мезолимбического дофаминового пути, идущего от вентральной области покрышки к прилежащему ядру. (Б) Если активность NMDA-рецепторов, расположенных на вставочных ГАМКергических нейронах вентрального гиппокампа, снижена, то глутаматергический путь к прилежащему ядру будет гиперактивирован, что приведет к чрезмерному высвобождению глутамата в прилежащем ядре. Это приведет к чрезмерной стимуляции ГАМКергических нейронов, проецирующихся к бледному шару, которая, в свою очередь, будет ингибировать высвобождение γ-аминомасляной кислоты из ГАМКергических нейронов, проецирующихся от бледного шара к вентральной области покрышки. Это приведет к чрезмерной активации мезолимбического дофаминового пути и тем самым к избыточному высвобождению дофамина в прилежащем ядре. NMDA — N-метил-D-аспартат

ются те глутаматные пути, которые регулируют мезолимбические и мезокортикальные дофаминовые пути, показанные на рис. 4.11–4.16. Кортико-стволовые глутаматные пути регулируют выход глутамата из коры в нейротрансмиттерный центр ствола мозга, известный как вентральная область покрышки, откуда берут начало как мезолимбические дофаминовые проекции (путь а на рис. 4.27 и рис. 4.30, А), так и мезокортикальные дофаминовые проекции (путь а на рис. 4.27 и рис. 4.32, А).

Рассмотрим сначала глутаматную регуляцию мезолимбических дофаминовых нейронов (см. рис. 4.30). Похоже, что кортико-стволовые глутаматные нейроны, иннервирующие лишь дофаминовые нейроны, проецирующиеся от вентральной области покрышки до прилежащего ядра (мезолимбический дофаминовый путь), иннервируют эти конкретные дофаминовые нейроны *непосредственно* (рис. 4.30, А) и таким образом *стимулируют* их. Соответственно, если бы эти вышележащие глутаматные нейроны были бы чрезмерно активны (рис. 4.29, Б и 4.30, Б), то они вызывали бы гиперактивность нижележащих мезолимбических дофаминовых нейронов (см. рис. 4.30, Б). Предполагается, что именно это и происходит при шизофрении. Дофаминовая гиперактивность этих нижележащих мезолимбических нейронов связана с позитивными симптомами шизофрении. Однако предполагается, что на самом деле она обусловлена рассогласованностью в вышележащих глутаматных нейронах, а именно — возникшим в ходе развития нервной системы нарушением (гипофункциональность) глутаматной иннервации парвальбумин-содержащих вставочных ГАМКергических нейронов через синапсы, содержащие NMDA-рецепторы (см. рис. 4.29, Б и 4.30, Б).

Также возможно, что рассогласованность вышележащих глутаматных нейронов в *гиппокампе* способствует развитию гиперактивности нижележащих мезолимбических дофаминовых нейронов; данный механизм реализуется посредством четырехнейронного контура (рис. 4.31, А). Этот контур состоит из (1) рассогласованного и дефектного гиппокампального парвальбумин-содержащего вставочного ГАМКергического нейрона, направляющегося к (2) гиппокампальному глутаматному нейрону, проецирующемуся к прилежащему ядру. Этот нейрон проецируется к двум последовательно идущим шипиковым ГАМК-нейронам: (3) первый шипиковый ГАМК-нейрон направляется от прилежащего ядра к бледному шару и, наконец, (4) второй шипиковый ГАМК-нейрон направляется от бледного шара к вентральной области покрышки (см. рис. 4.31, А). Утрата надлежащей функции глутамата в парвальбумин-содержащих вставочных ГАМКергических нейронах гиппокампа может привести к чрезмерной активации глутаматных нейронов, проецирующихся по этому контуру к мезолимбическим дофаминовым нейронам вентральной области покрышки, что вызывает гиперактивность этих дофаминовых нейронов и позитивные симптомы шизофрении (рис. 4.31, Б). Стимуляция двух последовательно расположенных ГАМК-нейронов приводит к дезингибированию (растормаживание, ингибирование торможения) в вентральной области покрышки. К аналогичному результату приводит и прямая стимуляция (что было проиллюстрировано для префронтальной коры на рис. 4.30, А). Суть состоит в том, что чрезмерное высвобождение глутамата из вышележащих нейронов префронтальной коры или гиппокампа может способствовать гиперактивности нижележащих мезолимбических дофаминовых нейронов и тем самым вызывать позитивные симптомы шизофрении.

Связь гипотезы о гипофункции NMDA-рецептора при шизофрении с дофаминовой гипотезой шизофрении: негативные симптомы

Рассмотрим глутаматную регуляцию мезокортикальных дофаминовых нейронов (рис. 4.32). Нейроны мезокортикального дофаминового пути (проецируются от вентральной области покрышки к префронтальной коре, см. рис. 4.32, А) и мезолимбического дофаминового пути (проецируются от вентральной области покрышки к прилежащему ядру, см. рис. 4.30, А), по-видимому, регулируются различными кортико-стволовыми глутаматными нейронами. Иначе говоря, различные популяции глутаматных нейронов регулируют различные популяции дофаминовых нейронов. Кортико-стволовые глутаматные нейроны, регулирующие мезокортикальные дофаминовые нейроны в вентральной области покрышки, не иннервируют их напрямую (см. рис. 4.32, А), как это происходит с теми кортико-стволовыми глутаматными нейронами, которые регулируют мезолимбические дофаминовые нейроны в вентральной области покрышки (см. рис. 4.30, А). Регуляция мезокортикальных дофаминовых нейронов глутаматными нейронами осуществляется за счет непрямой иннервации через тормозной вставочный ГАМКергический нейрон, который, в свою очередь, иннервирует мезокортикальные дофаминовые нейроны (см. рис. 4.32, А). Таким образом, активация этих конкретных глутаматных ней-

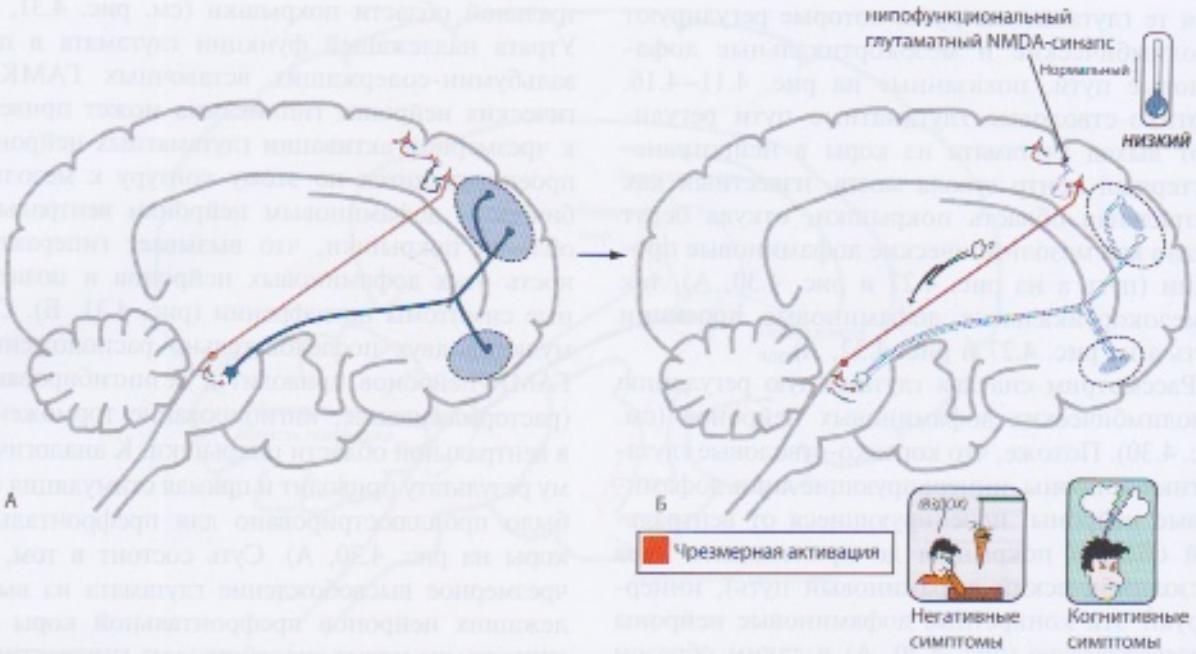


Рис. 4.32. Гипофункция NMDA-рецептора и негативные симптомы шизофрении. (А) Кортико-стволовой глутаматный путь посредством вставочных пирамидных нейронов сообщается в вентральной области покрышки с мезокортикальным дофаминовым путем и тем самым регулирует высвобождение дофамина в префронтальной коре. (Б) Если активность NMDA-рецепторов, расположенных на корковых вставочных ГАМКергических нейронах, снижена, то кортико-стволовой путь, идущий к вентральной области покрышки, будет гиперактивирован, что приведет к чрезмерному высвобождению глутамата в вентральной области покрышки. Это приведет к чрезмерной стимуляции стволовых пирамидных нейронов, что, в свою очередь, приведет к ингибированию мезокортикальных дофаминовых нейронов и уменьшению высвобождения дофамина в префронтальной коре. Теоретически данное явление является биологической основой негативных симптомов шизофрении. NMDA — N-метил-D-аспартат

ронов приводит сначала к активации вставочных ГАМКергических нейронов, которые затем ингибируют мезокортикальные дофаминовые нейроны (см. рис. 4.32, А). Соответственно, если бы эти глутаматные нейроны стали чрезмерно активны (см. рис. 4.29, Б и 4.32, Б), то активность мезокортикальных дофаминовых нейронов снизилась бы (см. рис. 4.31, Б). Предполагается, что именно это происходит при шизофрении. Сниженная дофаминовая активность этих мезокортикальных дофаминовых нейронов связана с негативными и когнитивными симптомами шизофрении. Предполагается, что она вызвана той же вышележащей рассогласованностью глутамата со вставочными ГАМКергическими нейронами, которая служит причиной гиперактивности мезолимбических дофаминовых нейронов. Эта рассогласованность связана с возникшим в ходе развития нервной системы нарушением глутаматной иннервации парвальбумин-содержащих вставочных ГАМКергических нейронов, осуществляемой через их NMDA-синапсы (см. рис. 4.29, Б и 4.30, Б). Только в данном случае это влияет на другую популяцию глутаматных нейронов в префронтальной коре и влечет за собой другие последствия, а именно появление негативных и когнитивных симптомов шизофрении, а не позитивных симптомов.

Таким образом, различные популяции кортико-стволовых глутаматных проекций регулируют высвобождение дофамина как из мезокортикальных, так и из мезолимбических дофаминовых проекций. Однако регуляция глутаматными нейронами мезолимбического дофаминового пути отличается от регуляции мезокортикального дофаминового пути, осуществляемой другими глутаматными нейронами (сравните рис. 4.30, А и 4.32, А). Эти различия связаны с наличием или отсутствием вставочного ГАМКергического нейрона в вентральной области покрышки.

Развитие нервной системы и генетика при шизофрении

Что вызывает шизофрению? Природа (то есть генетика) или окружающая среда (то есть эпигенетика)? Современный ответ окажется следующим: и то, и другое. Сегодня исследователи шизофрении больше не рассматривают идеи о том, что шизофрению вызывает отдельный ген

Рис. 4.33. Классическая теория наследственного заболевания. В соответствии с классической теорией наследственного заболевания отдельный аномальный ген может вызвать психическое заболевание. То есть аномальный ген будет продуцировать аномальный продукт гена, который, в свою очередь, приведет к нейронной неисправности, непосредственно обусловливающей психическое заболевание. Однако ни одного такого гена не было идентифицировано, и больше нет ожиданий, что такое открытие может быть сделано. Об этом свидетельствует знак красного перечеркнутого круга над этой теорией

(чистая «природа») (рис. 4.33) или что причиной шизофрении может быть плохая мать (чистая «среда»). Напротив, более вероятным кажется, что шизофрения является «заговором» многих генов и средовых стрессоров, вызывающих ненормальное развитие мозговых связей в течение всей жизни. На самом деле не существует не только отдельного гена шизофрении (или любого другого серьезного психического расстройства) (см. рис. 4.33), но также не существует и отдельных генов, отвечающих за какие-либо конкретные психопатологические симптомы, поведение, особенности личности или темперамент (рис. 4.34). Гены не кодируют психические расстройства или психопатологические симптомы. Гены кодируют белки (рис. 4.35). Сегодня считается, что психические заболевания связаны отчасти с наследованием целого набора генов, обеспечивающих риск развития психических заболеваний, особенно в своем сочетании. Эти гены создают благодатную почву для развития психических расстройств, но не вызывают их сами по себе (рис. 4.36). Предполагается, что при шизофрении каждый из множества генов риска кодирует определенную тонкую молекулярную поломку (см. рис. 4.35). Каждая такая аномалия в отдельности может не проявляться клинически до тех пор, пока стрессовое воздействие окружающей среды не станет оказывать нагрузку на эти дефектные гены. Также стресс может быть причиной того, что нормальные гены экспрессируются тогда, когда их экспрессия происходить не должна, или наоборот — гены «выключаются» в тот момент, когда они должны экспрессироваться. Такой процесс называется эпигенетическим (кратко рассмотрен в главе 1; см. рис. 1.30).

Таким образом, психические заболевания связаны не только с генами, содержащими аномальную ДНК и кодирующими аномально функционирующие белки, но и с нормальными генами, которые кодируют нормально функционирующие белки, но под влиянием средовых факторов активируются или «выключаются» в ненадлежащий момент (природа и среда; см. рис. 4.36). Похоже, что в случае шизофрении проблема заключается в «рассогласованности» нейронов, прежде всего в гиппокампе и префронтальной коре, особенно в области глутаматных синапсов с NMDA-рецепторами, которые становятся гипофункциональными. Стресс, психотравмирующие переживания, научение, сенсорный опыт, депри-

Рис. 4.34. Модель генетического опосредования симптомов. В соответствии с другой теорией гены не вызывают психическое заболевание непосредственно, но обусловливают отдельные симптомы, поведенческие паттерны, черты личности и темперамент. Таким образом, аномальный ген, кодирующий симптом, паттерн поведения или черту личности, может вызывать нейронную неисправность, обусловливающую этот симптом, паттерн поведения или черту личности. Однако ни одного гена, отвечающего за личность или поведение, не было идентифицировано, и больше нет ожиданий, что такое открытие может быть сделано, о чем свидетельствует знак красного перечеркнутого круга над этой теорией

вания сна, токсины и наркотики — все это примеры средовых факторов, способных включать и выключать нормальные гены, в частности те, которые регулируют формирование и уничтожение синапсов (см. рис. 4.36). Употребление каннабиса является особенно вредоносным средовым стрессором для тех, кто уязвим к шизофрении. Перечисленные примеры отражают принцип «зависимого от опыта» («experience-dependent») развития синаптических связей. Предполагают, что при шизофрении это развитие нарушается как вследствие пережитого пациентом опыта, так и за счет генов, отвечающих за него. Таким образом, считается, что пациент с шизофренией не только наследует множество аномальных генов, действие которых может сходиться на формировании глутаматных синапсов, содержащих NMDA-рецепторы, но также в течение жизни переживает существенный стресс, вызывающий аномальную экспрессию или аномальное «выключение» совершенно нормальных генов в той последовательности, которая необходима для развития этой болезни (см. рис. 4.36).

Лучшим доказательством связи окружающей среды с заболеваемостью шизофренией является тот факт, что лишь половина из однояйцевых близнецов пациентов с шизофренией также болеет шизофренией. Таким образом, для возникновения шизофрении недостаточно наличия одинаковых генов. Эпигенетика, как предполагается, тоже играет свою роль. У болеющего шизофренией близнеца не только экспрессируются определенные аномальные гены, которые у здорового близнеца могут не экспрессироваться, но также в ненадлежащий момент экспрессируются либо «выключаются» определенные нормальные гены. Объединившись вместе, эти факторы вызывают развитие шизофрении лишь у одного из близнецов.

Лучшим доказательством роли генов рассогласованности при шизофрении является накопление данных о причастности полигенов, регулирующих не только межнейрональные связи в целом, но также формирование и уничтожение глутаматных синапсов (табл. 4.8). Среди прочих, они включают в себя гены, кодирующие *дисбиндин*, *нейрегулин*, *ErbB4* и *DISC1* (рис. 4.37; см. рис. 4.36). Дисбиндин, также известный как дистробревин-связывающий белок-1, участвует в формировании синаптических структур и регуляции активности везикулярного транспортёра глутамата (vGluT, vesicular glutamate transporter). Ней-

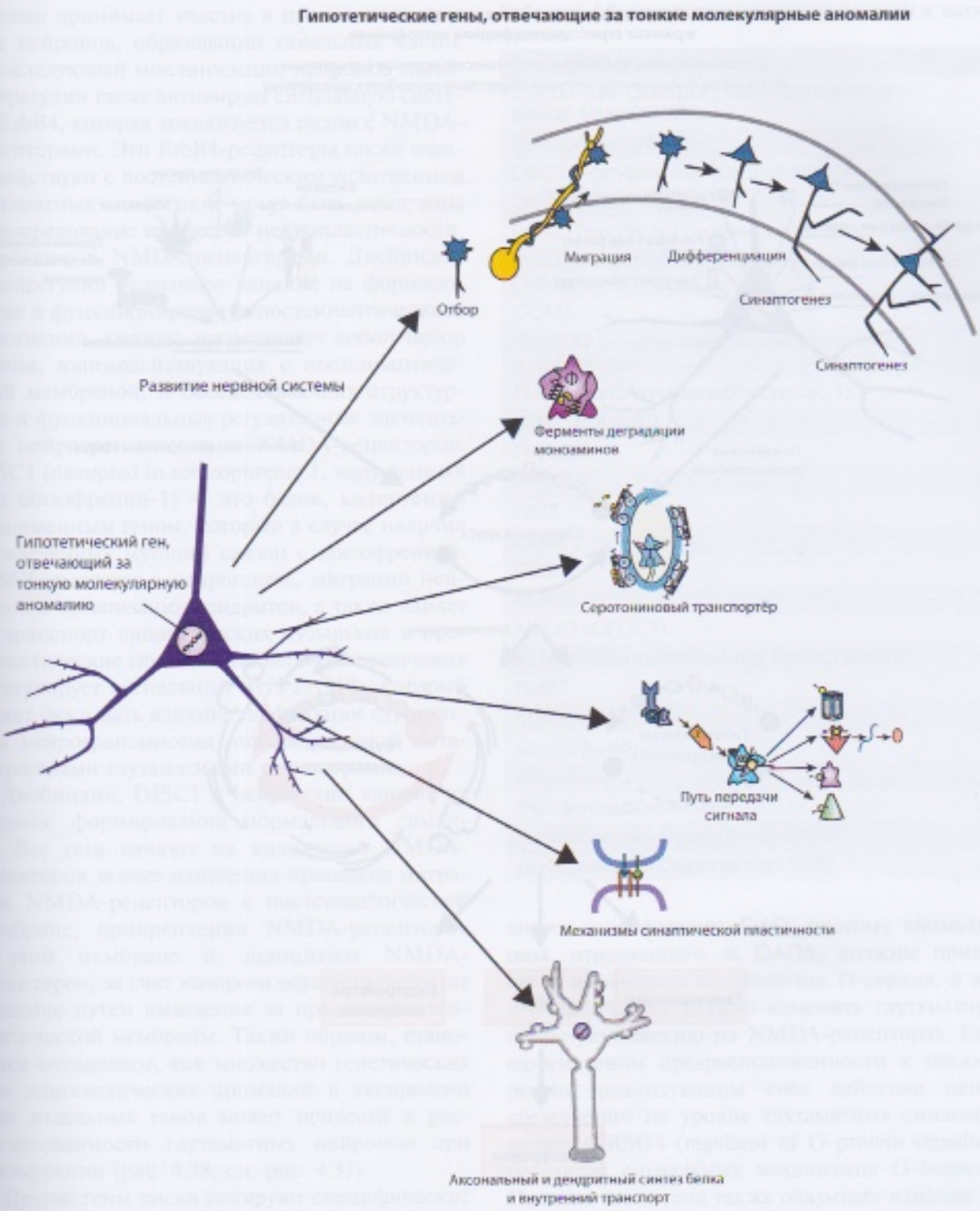


Рис. 4.35. Тонкие молекулярные аномалии. Гены не могут напрямую кодировать психические заболевания, паттерны поведения или черты личности. Гены кодируют белки. В некоторых случаях гены могут кодировать генетически измененные белки, а подобные тонкие молекулярные аномалии могут быть связаны с развитием психопатологических симптомов. Таким образом, ген может кодировать аномалию, возникающую в процессе развития нервной системы, либо аномалию синтеза или активности ферментов, транспортёров, рецепторов, компонентов каскадов передачи сигнала, механизмов синаптической пластичности и других нейрональных компонентов. Каждая тонкая молекулярная аномалия может создавать риск развития психического заболевания, но не вызывает психическое заболевание сама по себе

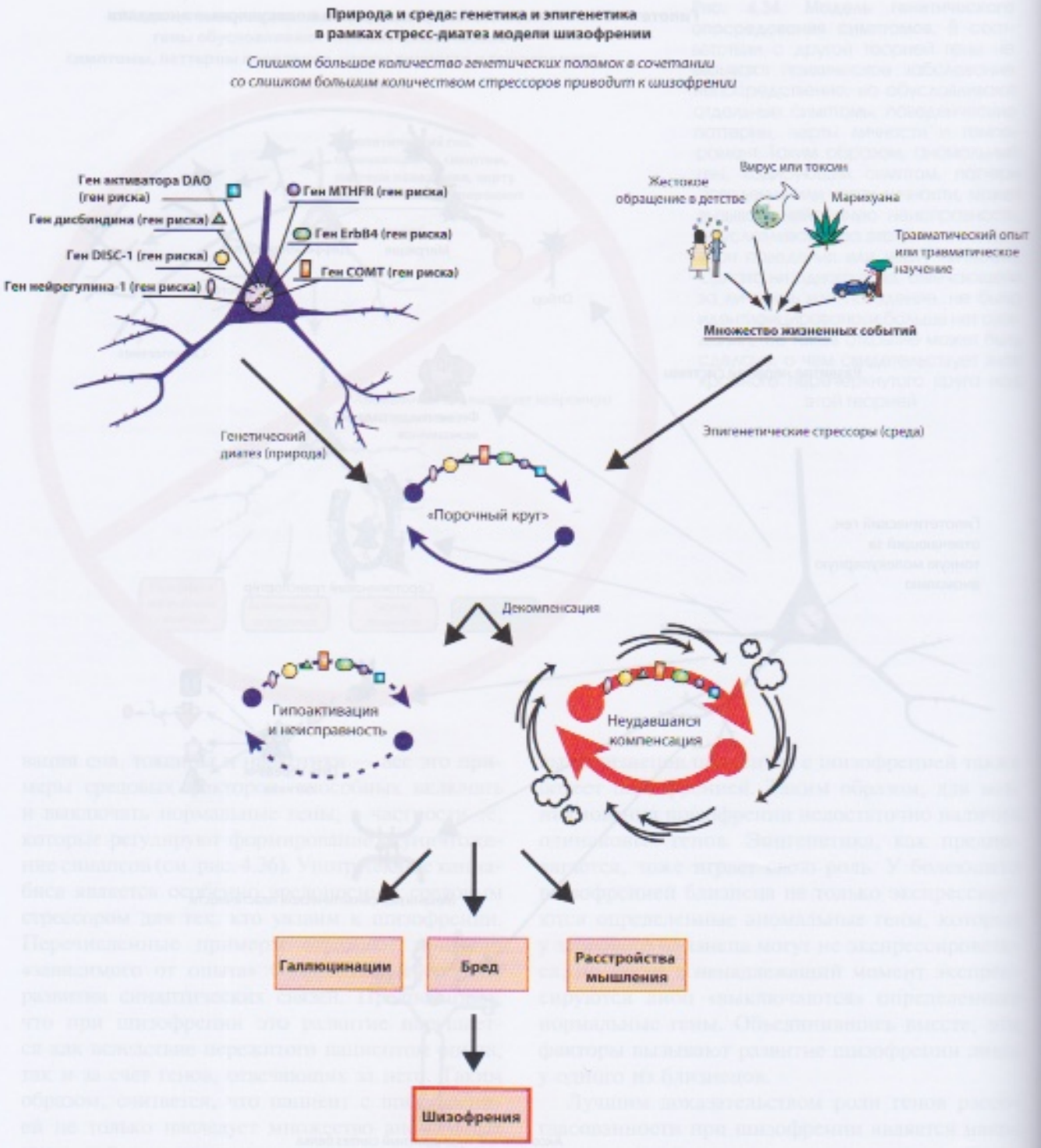


Рис. 4.36. Шизофрения: модель стресс-диатеза. Шизофрения может возникнуть в результате совместного действия генетических (природа) и эпигенетических (среда) факторов. Допустим, некий человек обладает множеством генетических факторов риска и подвергается при этом воздействию многочисленных стрессоров, которые вызывают эпигенетические изменения. Такой индивид может не обладать достаточными защитными механизмами, необходимыми для компенсации неэффективной обработки информации, осуществляемой в условиях этого генетически обусловленного «порочного круга». Этот порочный круг может безуспешно компенсироваться за счет чрезмерной активации нейронных контуров либо в силу имеющихся «поломок» не активируется вовсе. В обоих случаях аномальный биологический эндофенотип будет связан с аномальным поведенческим фенотипом и психопатологическими симптомами, такими как галлюцинации, бред и расстройства мышления. Такая аномальная активация нейронных контуров может быть выявлена с помощью функциональной нейровизуализации. В свою очередь, психопатологические симптомы могут быть выявлены в ходе клинического интервью

регулин принимает участие в процессах миграции нейронов, образовании глиальных клеток и последующей миелинизации нейронов глией. Нейрегулин также активирует сигнальную систему ErbB4, которая локализуется рядом с NMDA-рецепторами. Эти ErbB4-рецепторы также взаимодействуют с постсинаптическим уплотнением глутаматных синапсов и могут быть вовлечены в опосредование процессов нейропластичности, запускаемых NMDA-рецепторами. Дисбиндин и нейрегулин оказывают влияние на формирование и функционирование постсинаптического уплотнения, которое представляет собой набор белков, взаимодействующих с постсинаптической мембраной, и обеспечивающих структурные и функциональные регуляторные элементы для нейротрансмиссии и NMDA-рецепторов. DISC1 (disrupted in schizophrenia 1, нарушенный при шизофрении-1) — это белок, кодируемый одноименным геном, который в случае наличия определенных мутаций связан с шизофренией. DISC1 участвует в нейрогенезе, миграции нейронов и организации дендритов, а также влияет на транспорт синаптических пузырьков в пресинаптические глутаматные нервные окончания и регулирует сигнальный путь цАМФ, который может оказывать влияние на функции глутаматной нейротрансмиссии, опосредованной метаботропными глутаматными рецепторами.

Дисбиндин, DISC1 и нейрегулин влияют на процесс формирования нормального синапса. Все они влияют на количество NMDA-рецепторов за счет изменения процессов миграции NMDA-рецепторов к постсинаптической мембране, прикрепления NMDA-рецепторов к этой мембране и эндоцитоза NMDA-рецепторов, за счет которого осуществляется их удаление путем выведения за пределы постсинаптической мембраны. Таким образом, становится очевидным, как множество генетических или эпигенетических аномалий в экспрессии этих отдельных генов может привести к рассогласованности глутаматных нейронов при шизофрении (рис. 4.38; см. рис. 4.37).

Другие гены риска кодируют специфические белки, которые непосредственно регулируют глутаматные синапсы и, в случае аномальной экспрессии, могут ухудшать и без того бедственное положение разобщенного и дисфункционального глутаматного NMDA-синапса (см. рис. 4.38). Например, ген, ответственный за DAOA, кодирует белок, который активирует фермент DAO. DAO расщепляет комедиатор D-серин, который осуществляет свое действие в глутаматных синапсах и NMDA-рецепторах. DAOA активирует этот фермент DAO, поэтому аномалии гена, отвечающего за DAOA, должны привести к изменению метаболизма D-серина, а это в свою очередь должно изменить глутаматную нейротрансмиссию на NMDA-рецепторах. Еще одним геном предрасположенности к шизофрении, реализующим свое действие непосредственно на уровне глутаматных синапсов, является RSG4 (regulator of G-protein signaling, регулятор сигнальных механизмов G-белков). Продукт этого гена также оказывает влияние на передачу сигнала метаботропными глутаматными рецепторами посредством системы передачи сигнала, связанной с G-белком.

В норме активность глутаматных синапсов приводит к запуску их NMDA-рецепторами электрического феномена, известного как долговременная потенциация (LTP, long-term potentiation). С помощью дисбиндина, DISC1 и нейрегулина долговременная потенциация приводит к структурным и функциональным изменениям

Таблица 4.8. Гены предрасположенности к шизофрении

Гены, кодирующие:
Дисбиндин (дистробревин-связывающий белок-1 или DTNBP1)
Нейрегулин (NRG1)
DISC1 (нарушенный при шизофрении-1)
DAOA (G72/G30)
DAAO (оксидаза D-аминокислот)
RGS4 (регулятор сигнальной активности G-белков 4)
COMT
CHRNA7 (никотиновый холинергический α_7-рецептор)
GAD1 (глутаматдекарбоксилаза 1)
GRM3 (mGluR$_3$)
PPP3CC
PRODH2
AKT1
ErbB4
FEZ1
MUTED
MRDS1 (OFCC1)
BDNF (нейротрофический фактор мозга)
Nur77
MAO-A
Спинофилин
Кальцион
Тирозингидроксилаза
Дофаминовый D$_2$-рецептор (D$_2$R)
Дофаминовый D$_3$-рецептор (D$_3$R)

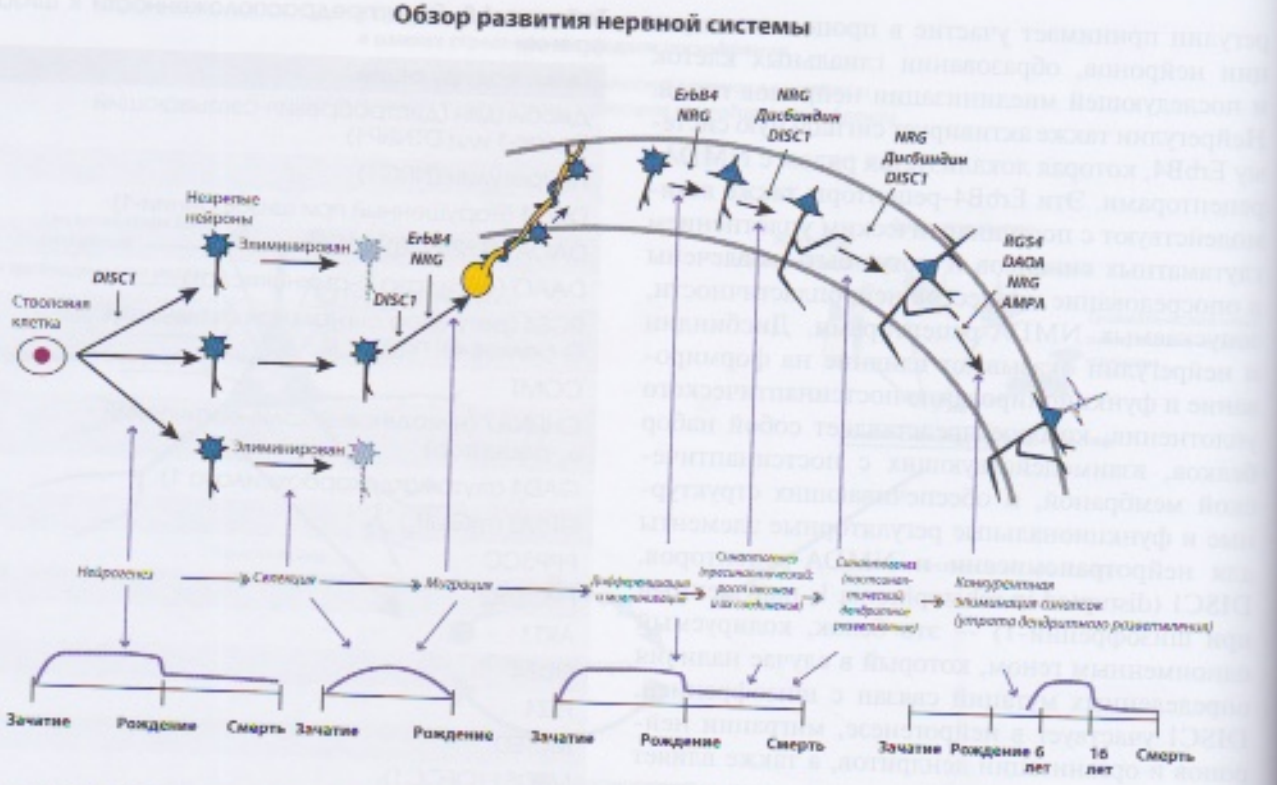


Рис. 4.37. Обзор развития нервной системы. На данном рисунке представлен процесс развития головного мозга. После зачатия стволовые клетки дифференцируются в незрелые нейроны. Избранная их часть мигрирует и затем дифференцируется в различные типы нейронов, после чего происходит синаптогенез. Большая часть процессов нейрогенеза, нейрональной селекции и миграции нейронов происходит еще до рождения, хотя новые нейроны могут образовываться в некоторых областях мозга даже у взрослых. После рождения дифференциация и миелинизация нейронов, а также синаптогенез продолжаются на протяжении всей жизни. Реструктуризация мозга также осуществляется на протяжении всей жизни, но наиболее активно она происходит в детстве и юности, в рамках процесса, который называется конкурентной элиминацией. Основные гены, участвующие в процессе развития нервной системы, кодируют DISC1 (disrupted in schizophrenia 1, нарушенный при шизофрении-1), ErbB4, нейрегулин (NRG), дисбиндин, регулятор передачи сигнала, опосредованной G-белками 4 (RGS4, regulator of G protein signaling 4), активатор оксидазы D-аминокислот (DAOA, D-amino acid oxidase activator), а также AMPA-рецепторы (AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота)

в синапсах, которые делают нейротрансмиссию более эффективной и иногда называются усилением синапсов (рис. 4.39). К ним относится увеличение количества AMPA-рецепторов. AMPA-рецепторы играют важную роль в опосредовании возбуждающей нейротрансмиссии и деполяризации в глутаматных синапсах. Таким образом, большее число AMPA-рецепторов может свидетельствовать об усилении синапса. Вследствие частого использования синаптических связей возникает повторяющаяся долговременная потенциация, которая в последующем оказывает сильное нейропластическое влияние. Таким образом, синаптические связи становятся сильнее в соответствии со старой поговоркой «нейроны, возбуждающиеся вместе, связываются» («neurons that fire together wire together»). Так или иначе, если с генами, регулирующими синаптическое усиление, что-то не в порядке, это может приводить к менее эффективному использованию этих синапсов, а также к снижению активности NMDA-рецепторов, которое, в свою очередь, приводит к неэффективной долговременной потенциации и уменьшению миграции AMPA-рецепторов в постсинаптический нейрон (см. рис. 4.39). Такой синапс будет «слабым», что теоретически приводит к неэффективной обработке информации в его контуре и, возможно, также вызывает симптомы шизофрении. Усиление или ослабление глутаматного синапса является примером «зависимой от активности» («activity-dependent»), «зависимой от использования» («use-dependent») либо «зависимой от полученного опыта» («experience-dependent») регуляции NMDA-рецепторов и функциональной активности в глутаматных синапсах. Это происходит не только тогда, когда данные синапсы лишь формируются, но продолжается

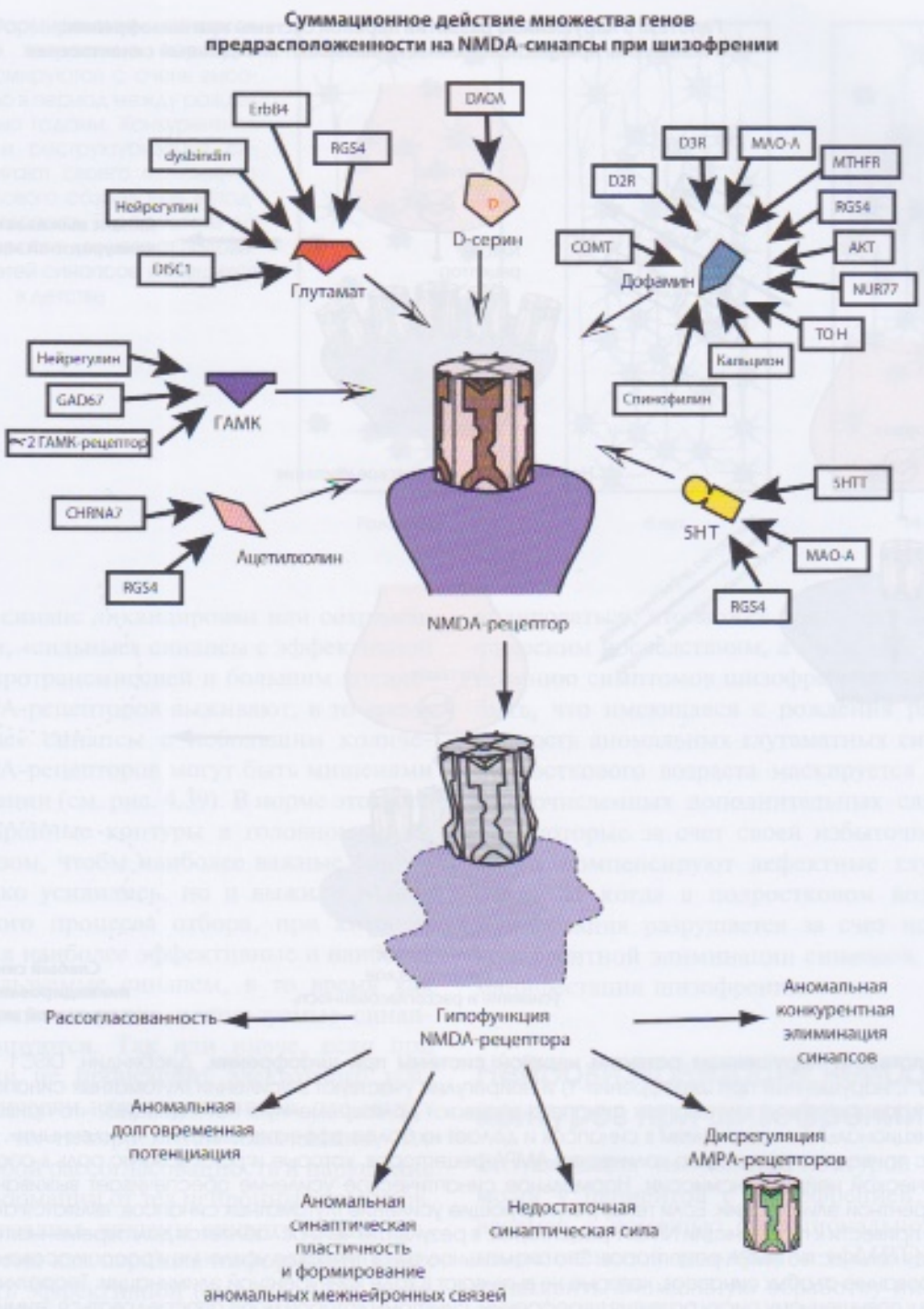


Рис. 4.38. Суммационное действие множества генов предрасположенности на NMDA-синапсы при шизофрении. Достаточно мощным является суммационное влияние генов предрасположенности к шизофрении на межнейронные связи, синаптогенез и нейротрансмиссию в глутаматных синапсах, и в особенности это касается NMDA-рецепторов. Представленные на рисунке гены предрасположенности влияют на различные нейромедиаторы, участвующие в модуляции NMDA-рецепторов, а именно на глутамат, γ-аминомасляную кислоту (ГАМК), ацетилхолин, дофамин и серотонин. То есть аномалии в генах, отвечающих за различные нейромедиаторы, регулирующие NMDA-рецепторы, могут оказывать дополнительное влияние на действие глутамата на NMDA-рецепторы. Таким образом, гены, регулирующие другие нейромедиаторы, также могут быть генами предрасположенности к шизофрении. Суть заключается в том, что каждый из этих генов предрасположенности может вносить свой вклад в развитие гипофункции NMDA-рецептора, которая может привести к аномальной долговременной потенциации, аномальной синаптической пластичности, а также к формированию аномальных межнейронных связей, недостаточной синаптической силе и/или дисрегуляции AMPA-рецепторов. Любое сочетание достаточных генетических факторов риска и достаточного стресса (средовые факторы риска) приводит к тому, что предрасположенность к шизофрении трансформируется в развитие данного заболевания с характерной для него клинической картиной. AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA — N-метил-D-аспартат

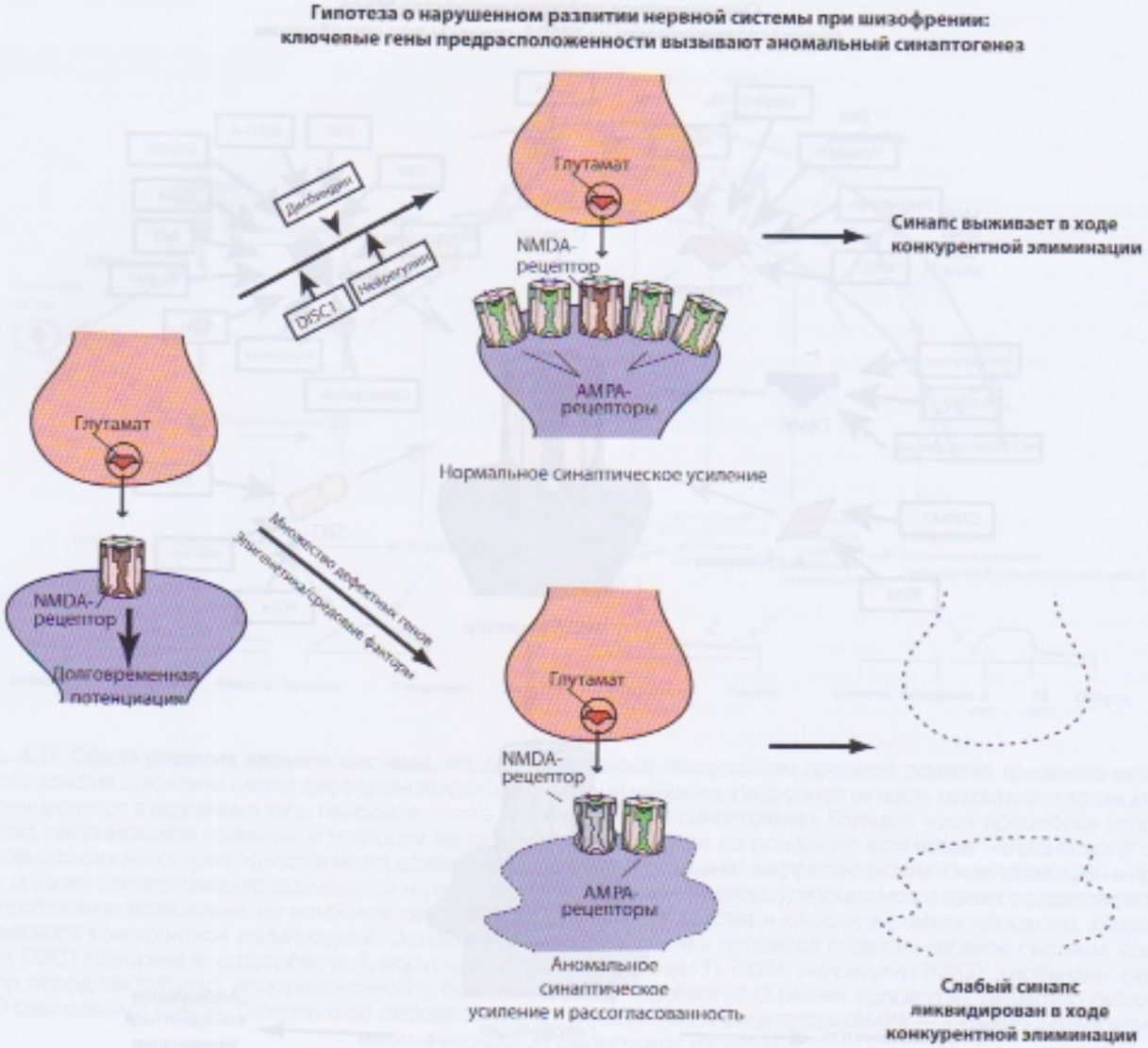


Рис. 4.39. Гипотеза о нарушенном развитии нервной системы при шизофрении. Дисбиндин, DISC1 (disrupted in schizophrenia 1, нарушенный при шизофрении-1) и нейрегулин участвуют в усилении глутаматных синапсов. В норме NMDA-рецепторы в активных глутаматных синапсах вызывают долговременную потенциацию, что приводит к структурным и функциональным изменениям в синапсах и делает их более эффективными, или «усиленными». В частности, этот процесс приводит к увеличению количества AMPA-рецепторов, которые играют важную роль в опосредовании глутаматергической нейротрансмиссии. Нормальное синаптическое усиление обеспечивает выживание синапса в ходе конкурентной элиминации. Если гены, регулирующие усиление глутаматных синапсов, являются аномальными, то это может привести к гипофункции NMDA-рецепторов, в результате чего ослабляется долговременная потенциация и уменьшается количество AMPA-рецепторов. Это аномальное синаптическое усиление и рассогласованность приводят к формированию слабых синапсов, которые не выживают в ходе конкурентной элиминации. Теоретически это может привести к повышенному риску развития шизофрении, симптомы которой могут опосредоваться этими аномальными синапсами. AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA — N-метил-D-аспартат

на протяжении всей жизни как своего рода непрерывное ремоделирование в ответ на полученный индивидуумом опыт и, соответственно, на то, насколько активно этот синапс используется или игнорируется. Нарушения этих непрерывных процессов в NMDA-рецепторах и глутаматных синапсах могут служить объяснением того, почему течение шизофрении носит прогрессирующий характер и с течением времени состояние большинства пациентов изменяется от бессимптомного периода к продрому, затем к первому психотическому эпизоду с хорошим ответом на лечение, потом к множественным психотическим эпизодам со снижающимся терапевтическим ответом и, в конце концов, к состоянию с ярко выраженными негативными и когнитивными симптомами без возможности восстановления.

Другим важным аспектом синаптической силы является то, что именно от нее зависит, будет

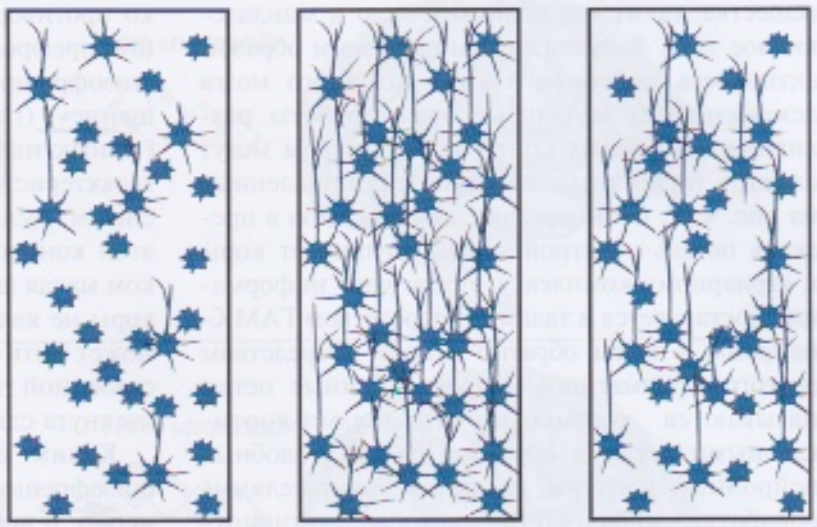


Рис. 4.40. Формирование синапсов в различные возрастные периоды. Синапсы формируются с очень высокой скоростью в период между рождением и шестью годами. Конкурентная элиминация и реструктуризация синапсов достигают своего максимума в период полового созревания и подросткового возраста. В результате до взрослого возраста доживет от половины до двух третей синапсов, имевшихся в детстве

ли данный синапс ликвидирован или сохранен. В частности, «сильные» синапсы с эффективной NMDA-нейротрансмиссией и большим количеством AMPA-рецепторов выживают, в то время как «слабые» синапсы с небольшим количеством AMPA-рецепторов могут быть мишенями для ликвидации (см. рис. 4.39). В норме это формирует нейронные контуры в головном мозге таким образом, чтобы наиболее важные синапсы не только усилились, но и выжили в ходе непрерывного процесса отбора, при котором сохраняются наиболее эффективные и наиболее часто используемые синапсы, в то время как неэффективные и редко используемые синапсы ликвидируются. Так или иначе, если при шизофрении не происходит адекватного усиления критически важных синапсов, это может привести к их некорректной ликвидации, что влечет за собой рассогласованность и нарушение потока информации от тех нейронных контуров, которые оказались лишены синаптических связей, в то время как передача информации в них должна быть эффективной (см. рис. 4.39). Конкурентная элиминация «слабых», но критически важных синапсов в подростковом возрасте может объяснить, почему манифестация шизофрении приходится на это время. В норме почти половина синапсов головного мозга элиминируется в подростковом возрасте (рис. 4.40). В зрелом возрасте человек может терять (и образовывать в другом участке) около 7% синапсов коры головного мозга каждую неделю! Если аномалии в генах, кодирующих дисбиндин, нейрегулин и/или DISC1, приводят к недостаточному усилению критически важных синапсов, последние в подростковом возрасте могут ошибочно ликвидироваться, что может приводить к катастрофическим последствиям, а именно — к возникновению симптомов шизофрении. Также может быть, что имеющаяся с рождения рассогласованность аномальных глутаматных синапсов до подросткового возраста маскируется наличием многочисленных дополнительных слабых связей, которые за счет своей избыточной активности компенсируют дефектные глутаматные связи. И когда в подростковом возрасте эта компенсация разрушается за счет нормальной конкурентной элиминации синапсов, наступает манифестация шизофрении.

Нейровизуализация нейронных контуров при шизофрении

Визуализация нейронных контуров головного мозга у пациентов с шизофренией, осуществляемая с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), позволяет выявить аномальную обработку информации в тех областях мозга, которые связаны с познавательными процессами и эмоциями. С помощью современных методов исследования в психиатрии стало возможным создавать «нагрузку» на нейронные контуры головного мозга и таким образом проводить своего рода психиатрические «стресс-тесты», визуализируя при этом активность нейронных контуров. С помощью фМРТ наиболее легко обнаружить активность нейронов, близких к поверхности головного мозга, которые в основном являются пирамидными нейронами коры, хотя возможна также визуализация некоторых более глубоких областей серого

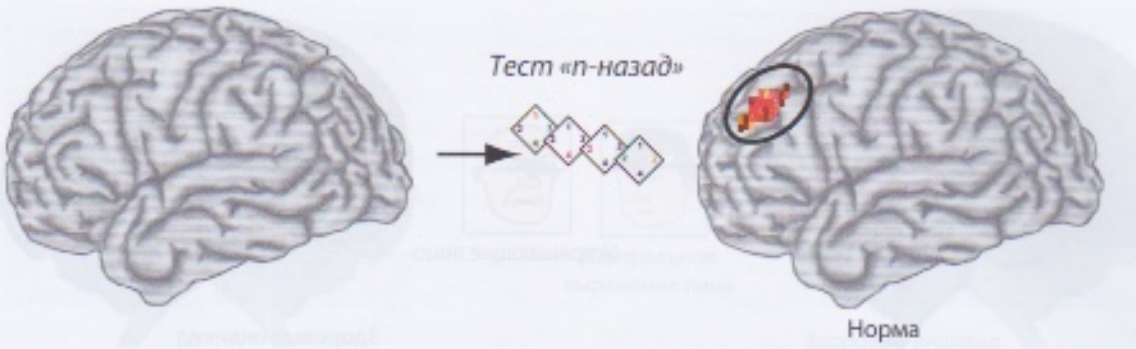
вещества, таких как полосатое тело и миндалевидное тело. Визуализированная таким образом активность нейронов в коре головного мозга демонстрирует начальные этапы работы различных нейронных контуров. Примером могут служить глутаматные нейроны, представленные на рис. 4.27. Они передают информацию в пределах петель обратной связи, идущих от коры к стриарному комплексу, после чего информация доставляется в таламус посредством ГАМК-нейрона, а затем обратно в кору посредством другого глутаматного нейрона. Данные петли называются кортико-стриато-таламо-кортикальными петлями обратной связи. Подобные нейронные контуры являются «двигателями» обработки информации, которые активируются различными задачами или нагрузками. Визуализация их функциональной активности может позволить буквальным образом наблюдать за тем, как головной мозг «думает».

Функции в мозге распределены по топографическому принципу. Это означает, что различные нейронные контуры в головном мозге обрабатывают различные виды информации. Например, ДЛПФК считается наиболее тесно связанной с когнитивными функциями, такими как решение задач, в то время как ВМПФК (VMPFC, ventromedial prefrontal cortex) наряду с миндалевидным телом считается наиболее тесно связанной с эмоциональным функционированием, в частности с настроением. Нейроны в различных областях головного мозга, подвергнувшиеся «нагрузке» обработкой информации, буквально «зажигают» конкретную область мозга, которая может быть визуализирована с помощью современных методов нейровизуализации. Таким образом, выполнение расчетов может «зажечь» ДЛПФК, а рассматривание грустного лица может активировать ВМПФК и миндалевидное тело.

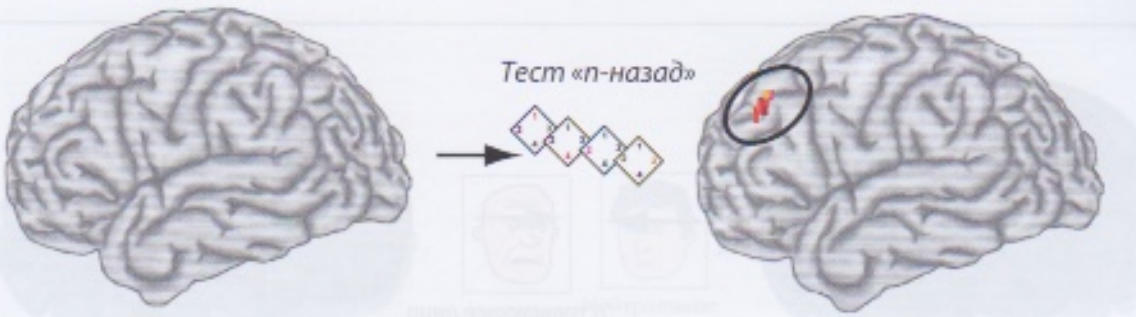
Исследования, проведенные среди пациентов с шизофренией, показали, что они не способны адекватно задействовать гиппокамп в процессе воспроизведения информации из памяти, даже если интенсивность выходящих из гиппокампа импульсов изначально кажется высокой. Кроме того, похоже, что пациенты с шизофренией не в состоянии надлежащим образом активировать ДЛПФК в ходе выполнения задач для оценки рабочей памяти (сравните рис. 4.41, А и 4.41, Б), при этом снижение числа задействованных нейронов коррелирует с ухудшением когнитивных симптомов (рис. 4.41, В). На самом деле результаты различных исследований несколько противоречивы, и, вероятно, суть дисфункции префронтальной коры или гиппокампа при шизофрении более сложна, чем просто «повышение» (гиперактивация) или «понижение» (гипоактивация). Видимо, наиболее удачной характеристикой было бы сравнение с расстроенным музыкальным инструментом. Согласно этой концепции, слишком большая или слишком малая активация нейронов префронтальной коры не является оптимальной и потенциально может быть связана с симптомами, подобно расстроенной гитарной струне, которая может быть натянута слишком сильно либо слишком слабо.

Каким образом нейронные контуры при шизофрении могут быть одновременно и чрезмерно, и недостаточно активными? При выполнении пациентами с шизофренией когнитивных задач задействуется больше ресурсов префронтальной коры. Тем не менее достигается меньшая точность — несмотря на все усилия, имеющиеся когнитивные нарушения никуда не исчезают. Для того, чтобы приблизиться к нормальному выполнению задачи, пациентам с шизофренией приходится задействовать значительно больше нейронных ресурсов ДЛПФК — в результате отмечается ее чрезмерная активность, что препятствует эффективности решения задачи. Недостаточная активация, отмечающаяся в случае плохого выполнения задачи пациентами с шизофренией, свидетельствует о том, что ДЛПФК не может быть задействована надлежащим образом и поддержание ее активности оказывается невозможным. Таким образом, нейронные контуры ДЛПФК у пациентов с шизофренией могут быть либо недостаточно активны и гипофронтальны, либо чрезмерно активны и неэффективны.

Интересно отметить, что у здоровых сиблингов пациентов с шизофренией может отмечаться точно такая же неэффективная обработка информации в ДЛПФК, что и у пациентов с шизофренией. У здоровых сиблингов, несмотря на отсутствие полноценной клинической картины шизофрении, могут выявляться определенные когнитивные нарушения легкой степени выраженности. Данные нейровизуализации свидетельствуют о том, что в ходе выполнения когнитивных задач у этих лиц может отмечаться такое же неэффективное функционирование ДЛПФК, что и у сиблингов с шизофренией. Таким образом, здоровые сиблинги пациентов с шизофренией могут быть носителями некоторых генов предрасположенности, но этих генов может оказаться недостаточно для того, чтобы иметь пол-

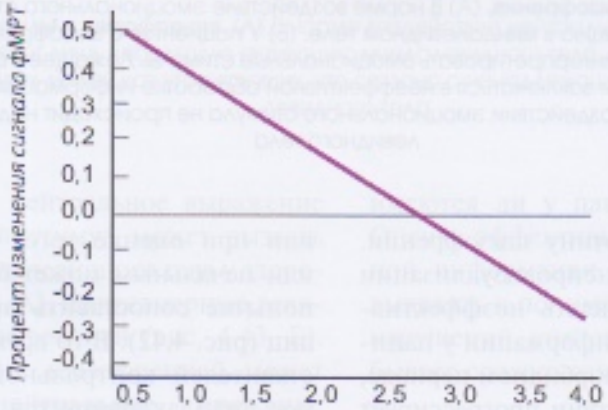


А



Б

Сниженная активность дорсолатеральной префронтальной коры коррелирует с выраженностью когнитивных симптомов



В

Рис. 4.41. Тест «n-назад» (n-back) при шизофрении. (А) Исследования с использованием методов функциональной нейровизуализации показали, что у пациентов с шизофренией обработка информации в некоторых участках мозга является аномальной. Процесс обработки информации в ходе выполнения когнитивных задач оценивался с помощью теста «n-назад» (n-back). В версии этого теста «0-назад» испытуемый видит на экране число, а затем указывает, какое это было число. В тесте «1-назад» испытуемому предъявляется число, однако он не должен никак реагировать на это предъявление. Затем предъявляется другое число. После предъявления второго числа, испытуемый должны нажать на кнопку, соответствующую первому числу. При этом данное «n» может быть любым числом — и чем оно больше, тем выше сложность теста. Выполнение теста «n-назад» вызывает активацию дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК). Степень активации указывает на то, насколько эффективна обработка информации в ДЛПФК, где, как известно, и чрезмерная, и недостаточная активация связаны с неэффективной обработкой информации. (Б) При выполнении пациентами с шизофренией когнитивных задач, таких как тест «n-назад», выявляется неэффективность обработки информации. Для того чтобы приблизиться к нормальному выполнению задачи, пациентам с шизофренией приходится задействовать значительно больше нейронных ресурсов, что первоначально приводит к чрезмерной активации ДЛПФК. Однако при повышенной когнитивной нагрузке пациенты с шизофренией не могут надлежащим образом активировать ДЛПФК и поддерживать ее активность, что в результате приводит к недостаточной активации этой области мозга. (В) Измеренная с помощью функциональной нейровизуализации степень активности ДЛПФК коррелирует с выраженностью имеющихся у пациента когнитивных симптомов

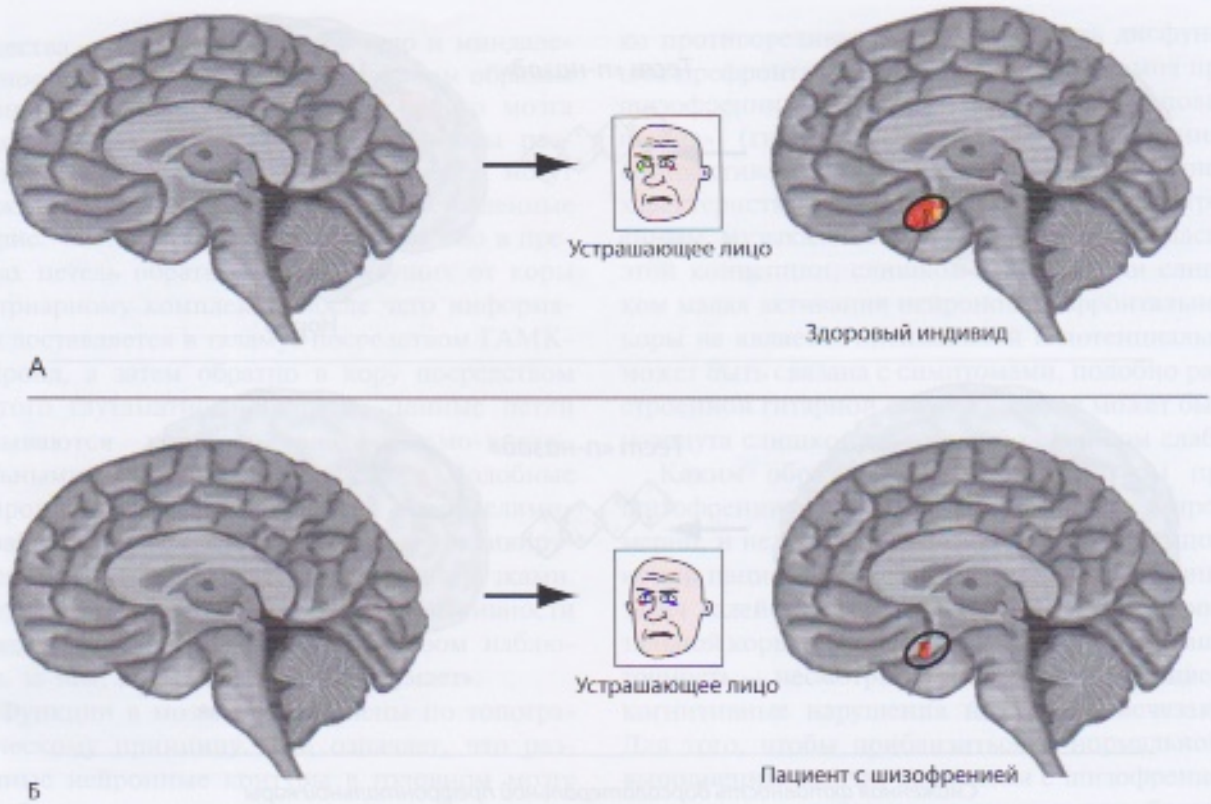


Рис. 4.42. Пугающие стимулы и шизофрения. (А) В норме воздействие эмоционального стимула, такого как устрашающее лицо, вызывает гиперактивацию в миндалевидном теле. (Б) У пациентов с шизофренией часто имеют место нарушения способности выявлять и интерпретировать эмоциональные стимулы. Лежащее в основе этого явления нейробиологическое объяснение может заключаться в неэффективной обработке информации в вентральной системе. На данном примере видно, что при воздействии эмоционального стимула не происходит надлежащей активации миндалевидного тела

ноценную клиническую картину шизофрении. Методы функциональной нейровизуализации также могут позволить выявлять неэффективные механизмы обработки информации у пациентов в бессимптомном преморбидном периоде, состояние которых впоследствии прогрессирует до полноценной клинической картины шизофрении. Однако необходимо множество дальнейших исследований, чтобы понять, насколько это применимо в клинике.

В течение длительного времени значительное внимание уделялось имеющим место при шизофрении нарушениям способности выявлять и правильно интерпретировать эмоции по внешним признакам, включая мимику. Данные нарушения могут быть результатом неэффективной обработки информации в ВМПФК и миндалевидном теле и могут быть оценены с помощью нейровизуализационного исследования реакции миндалевидного тела на входящую эмоциональную информацию, особенно на выражения лица. В норме миндалевидное тело активируется при взгляде на страшные, угрожающие лица или при оценке того, насколько счастливым или печальным может быть лицо, а также при попытке сопоставить эмоции с выражениями лиц (рис. 4.42). В то время как у здоровых представителей контрольной группы миндалевидное тело активируется в ответ на страшные, угрожающие или «эмоционально заряженные» лица (см. рис. 4.42, А), у пациентов с шизофренией такая реакция может не развиться (см. рис. 4.42, Б). Данное явление может быть отражением искаженного восприятия реальности либо нарушенного распознавания негативных эмоций и их расшифровывания при шизофрении. Неспособность к «нормальной» эмоциональной реакции на устрашающее лицо может также отражать неспособность к интерпретации социальных сигналов, что может приводить к искажениям суждений и осмысления при шизофрении. Таким образом, эти негативные и аффективные симптомы шизофрении могут отчасти объясняться отсутствием надлежащей переработки эмоциональной информации в тех обстоятельствах, когда она должна происходить.

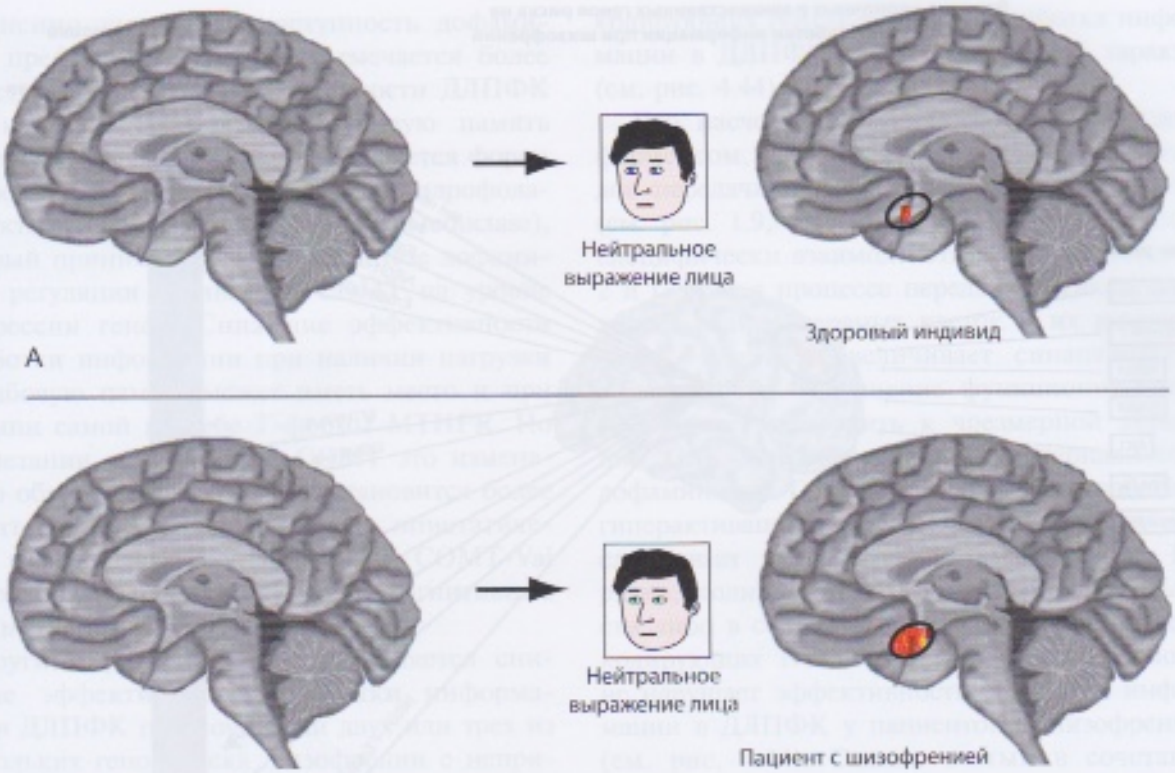


Рис. 4.43. Нейтральные стимулы и шизофрения. (А) В норме воздействие нейтрального стимула, такого как нейтральное выражение лица, вызывает лишь небольшую активацию миндалевидного тела. (Б) Пациенты с шизофренией могут ошибочно расценивать других людей как угрожающих, что связано с ненадлежащей чрезмерной активацией миндалевидного тела

С другой стороны, нейтральное выражение лица или нейтральный стимул может вызвать слабую активацию миндалевидного тела у здорового человека (рис. 4.43, А), но чрезмерную реакцию у пациента с шизофренией (рис. 4.43, Б). В результате пациент с шизофренией может ошибочно оценить нейтральное выражение лица как негативное и прийти к выводу, что другой человек плохо относится к нему или даже может представлять собой угрозу. Такое нарушение переработки эмоциональной информации в миндалевидном теле может сопровождать симптом паранойи и приводить к нарушениям межличностного функционирования, в том числе к проблемам в социальной коммуникации. Таким образом, у пациентов с шизофренией могут отмечаться нарушения распознавания эмоций, которые могут проявляться позитивными или негативными симптомами данного психического расстройства. Лежащий в основе этих нарушений биологический эндофенотип активации миндалевидного тела (или его недостаточной активации) может быть оценен с помощью методов нейровизуализации независимо от того, имеются ли у пациента подобные симптомы. Оценка эффективности обработки эмоциональной информации может помочь клиницистам выявлять и понимать симптомы эмоциональных нарушений, которые пациентам с шизофренией бывает сложно самостоятельно описать.

Визуализационная генетика и эпистаз

Помимо визуализации изменений в функционировании головного мозга при психическом заболевании (таком как шизофрения), на сегодняшний день возможна также визуализация тех изменений в функционировании мозга, которые происходят под влиянием определенных генов. Отдельные гены могут изменять эффективность обработки информации и тем самым наделять риском развития психического заболевания. Но, как уже говорилось выше, сами по себе гены не вызывают психическое заболевание (см. рис. 4.36). Так, у лиц с геном, колирующим COMT, имеющую более высокую ферментативную активность (данная форма фермента называется «Val» из-за аминокислоты валина, замещенного на важнейшем участке), отме-

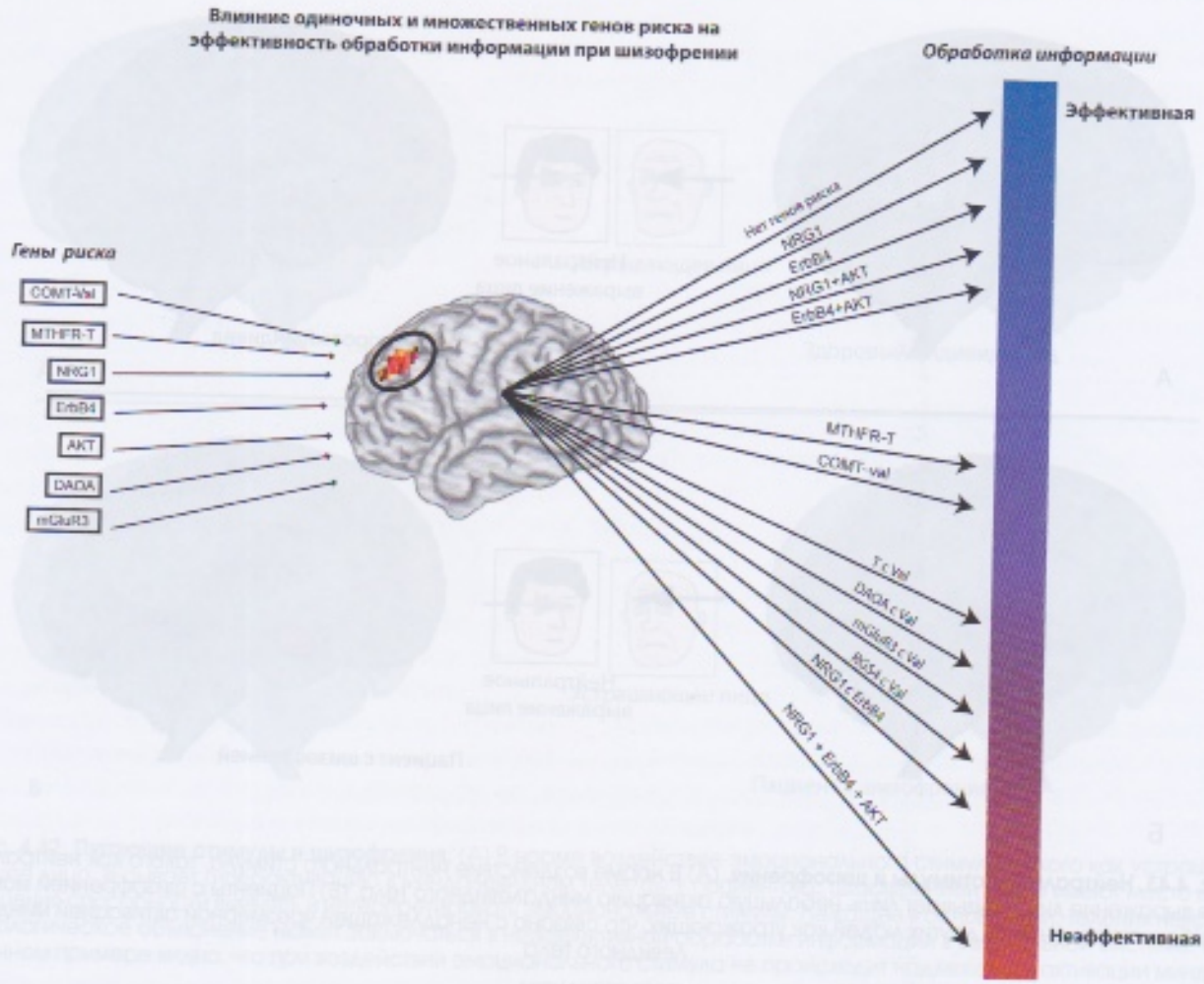


Рис. 4.44. Гены риска и эффективность обработки информации при шизофрении. Идентифицировано несколько генов, которые могут нести в себе риск неэффективной обработки информации при шизофрении. Отдельными генами, создающими наибольший риск, могут быть аллель «Val» гена, кодирующего катехол-О-метил-трансферазу (COMT-Val), и аллель «Т» гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR-T). Риск может быть еще более высоким у лиц, обладающих несколькими генами риска, и в частности у пациентов, имеющих одновременно аллель COMT-Val и другой ген риска. Наибольший риск был отмечен у носителей генов риска NRG1 (нейрегулин-1), ErbB4 и AKT

чается более низкая концентрация дофамина в ДЛПФК и, соответственно, менее эффективная обработка информации в этом участке мозга по сравнению с лицами, являющимися носителями гена, кодирующего COMT с более низкой ферментативной активностью (данная форма фермента называется «Met» из-за аминокислоты метионина, расположенного на важнейшем участке молекулы), у которых концентрация дофамина в ДЛПФК более высокая (рис. 4.44). Эта разница в пейрональном «усилии» обычно не настолько явная, как когнитивные нарушения, встречающиеся в общей популяции, однако она может служить одним из множества факторов риска развития шизофрении (см. табл. 4.8 и рис. 4.38).

Эпистатические взаимодействия

Повышение риска развития шизофрении за счет двух или более совместно действующих генов можно продемонстрировать с помощью нейровизуализации, которая показывает, как определенные гены риска «вступают в сговор», снижая эффективность обработки информации в ДЛПФК у пациентов с шизофренией при воздействии когнитивной нагрузки (см. рис. 4.44). Так, форма «Val» фермента COMT сама по себе может (но не в обязательном порядке) приводить к нарушениям активности ДЛПФК в ходе тестирования рабочей памяти у пациентов с шизофренией, в отличие формы «Met» фермента COMT. Но в сочетании с другим генетическим вариантом другого фермента, который

независимо уменьшает доступность дофамина в префронтальной коре, отмечается более существенное повышение активности ДЛПФК при наличии нагрузки на рабочую память (см. рис. 4.44). Этим вариантом является форма «Т» фермента MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза, methylene tetrahydrofolate reductase), который принимает участие в синтезе дофамина и регуляции активности COMT на уровне экспрессии генов. Снижение эффективности обработки информации при наличии нагрузки на рабочую память может иметь место и при наличии самой по себе Т-формы MTHFR. Но в сочетании с Val-формой COMT это изменение в обработке информации становится более значительным. Таким образом, эпистатическое взаимодействие MTHFR-T с COMT-Val (см. рис. 4.44) способно усугублять когнитивные нарушения при шизофрении.

Другим примером эпистаза является снижение эффективности обработки информации в ДЛПФК при сочетании двух или трех из нескольких генов риска шизофрении с неприятно звучащими названиями, состоящими из различных букв алфавита: NRG1 (нейрегулин), ErbB4 и AKT. Ранее уже упоминалось, что NRG1 участвует в миграции нейронов и образовании синапсов, а также может влиять на формирование и функционирование постсинаптического уплотнения (набор белков, взаимодействующих с постсинаптической мембраной с целью обеспечения структурных и функциональных регуляторных элементов для нейротрансмиссии и NMDA-рецепторов). NRG1 также влияет на количество NMDA-рецепторов за счет изменения процессов их миграции к постсинаптической мембране, прикрепления к ней, а также эндоцитоза, за счет которого осуществляется удаление NMDA-рецепторов путем их выведения за пределы постсинаптической мембраны. NRG1 непосредственным образом взаимодействует с ErbB4 и активирует сигнальную систему ErbB4, которая локализуется рядом с NMDA-рецепторами и взаимодействует с постсинаптическим уплотнением глутаматных синапсов, а также принимает участие в запускаемых NMDA-рецепторами процессах нейропластичности. Таким образом, генетическая аномалия в белке NRG1 может нежелательным образом взаимодействовать с генетической аномалией его рецептора ErbB4, вызывая тем самым проблемы с обработкой информации и повышая риск развития шизофрении. У тех пациентов с шизофренией, которые являются носителями двух генов риска (именно двух, а не одного), кодирующих NRG1 и ErbB4, обработка информации в ДЛПФК носит аномальный характер (см. рис. 4.44).

Что насчет AKT? AKT является киназным ферментом, частью внутриклеточных каскадов передачи сигнала, обсуждаемых в главе 1 (см. рис. 1.9, 1.16, 1.18, 1.28). Данная киназа специфически взаимодействует с β-аррестином 2 и GSK-3 в процессе передачи сигнала, регулирует размер нервных клеток и их выживаемость, а также увеличивает синаптическую пластичность. Нарушение функционирования AKT может приводить к чрезмерной активации GSK-3 и недостаточной интернализации дофаминовых D_2-рецепторов, что способствует гиперактивации дофаминовой системы и обусловливает риск развития шизофрении. Ген риска, кодирующий AKT, взятый в отдельности либо в сочетании с одним из генов риска, кодирующих NRG1 или ErbB4, по-видимому, не нарушает эффективность обработки информации в ДЛПФК у пациентов с шизофренией (см. рис. 4.44). Однако взятый в сочетании с обоими генами риска, кодирующими NRG1 и ErbB4, ген риска, кодирующий AKT, дополнительно увеличивает активацию и неэффективность обработки информации в ДЛПФК у пациентов с шизофренией, являющихся носителями всех этих трех генов риска. Это еще один пример эпистаза, но уже среди трех генов риска (см. рис. 4.44). Таким образом, очевидно, что чем больше генов риска, тем больше выраженность характерной для шизофрении поломки нейронных контуров и тем больше вероятность манифестации болезни (см. гипотетические взаимодействия, представленные на рис. 4.36 и 4.38).

Заключение

В данной главе было представлено клиническое описание психоза с особым акцентом на такое психотическое заболевание, как шизофрения. Рассмотрены основные гипотезы, объясняющие механизм возникновения симптомов шизофрении — дофаминовая гипотеза шизофрении и гипотеза гипофункции NMDA-рецепторов при шизофрении. Были описаны все основные дофаминовые и глутаматные пути головного мозга. Чрезмерная активность мезолимбической дофаминовой системы может опосредовать позитивные симптомы психоза, а также может быть связана с гипофункцией глутаматных NMDA-рецепторов, расположенных на парвальбумин-содержащих вставочных ГАМКергических нейронах в префронталь-

ной коре и гиппокампе. Сниженная активность мезокортикальной дофаминовой системы может опосредовать негативные, когнитивные и аффективные симптомы шизофрении, а также может быть связана с гипофункцией NMDA-рецепторов, расположенных на различных вставочных ГАМКергических нейронах.

В данной главе также описаны синтез, метаболизм, обратный захват и рецепторы дофамина и глутамата. Дофаминовые D_2-рецепторы являются мишенями для всех известных антипсихотических препаратов. Глутаматным NMDA-рецепторам требуется взаимодействие не только с нейромедиатором глутаматом, но также и с комедиаторами глицином или D-серином. Рассогласованность синапсов, содержащих NMDA-рецепторы, обусловленная генетическими или средовыми/эпигенетическими факторами, является одной из важнейших гипотез этиологии шизофрении. Данная гипотеза объясняет характерную для шизофрении глутаматную гиперактивность и гипофункцию NMDA-рецепторов в вышележащих структурах, а также изменения дофаминового обмена в нижележащих структурах — повышение концентрации мезолимбического дофамина и одновременное снижение концентрации мезокортикального дофамина. Риск развития шизофрении также повышает целый ряд генов предрасположенности, регулирующих нейрональные связи и формирование синапсов, что согласуется с концепцией содержащего NMDA-рецепторы глутаматного синапса в качестве гипотетического центрального биологического дефекта при шизофрении.

У пациентов с шизофренией можно визуализировать нарушения функционирования нейронных контуров, включая патологические процессы в ДЛПФК, которые связывают с развитием когнитивных симптомов, а также в миндалевидном теле, которые связывают с нарушениями эмоциональной регуляции. Также можно визуализировать влияние генов риска на эффективное функционирование нейронных контуров головного мозга, включая эпистатическое взаимодействие двух или более генов риска.

Глава 5

Антипсихотические препараты

Традиционные антипсихотики 149
Что делает антипсихотик традиционным? 149
Нейролептическая 151
Экстрапирамидные симптомы и поздняя дискинезия 154
Повышение концентрации пролактина 155
Дилемма, связанная с блокированием дофаминовых D_2-рецепторов во всех дофаминовых путях 156
М-холиноблокирующие свойства традиционных антипсихотиков 156
Другие фармакологические свойства традиционных антипсихотических препаратов 159

Атипичные антипсихотики 160
Что делает антипсихотик атипичным? 160
Синтез серотонина и прекращение его действия 160
$5HT_{2A}$-рецепторы 161
Частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам также может делать антипсихотик атипичным 175
$5HT_{1B/D}$-рецепторы 179
$5HT_{2C}$-рецепторы 181
$5HT_3$-рецепторы 181
$5HT_6$-рецепторы 183
$5HT_7$-рецепторы 183
Частичный агонизм к D_2-рецепторам делает антипсихотик атипичным 185

Связь между профилем связывания с рецепторами и клиническими эффектами антипсихотического препарата 189
Антидепрессивное действие при биполярной и униполярной депрессии 190
Антиманиакальное действие 190
Анксиолитическое действие 190
Седативно-снотворное и седативное действие 191
Кардиометаболическое действие 196

Фармакологические свойства отдельных антипсихотических препаратов: «пины», «доны», два «пипа» и «рип», а также другие 201
«Пины» 201
«Доны» 216
Два «пипа» и «рип» 231
Другие 236

Антипсихотические препараты в клинической практике 238
Искусство смены антипсихотиков 239
Резистентность к лечению и проявления насилия 245
Психотерапия и шизофрения 250

Лечение шизофрении в будущем 252
Механизмы, связанные с глутаматергической нейротрансмиссией и новые подходы к лечению шизофрении 252
Лечение, нацеленное на когнитивные симптомы шизофрении 259
Лечение шизофрении в досимптомном и продромальном периодах: бег впереди паровоза или предотвращение прогрессирования болезни? 259

Заключение 261

В данной главе рассматриваются антипсихотические препараты и особое внимание уделяется их применению при лечении шизофрении. При лечении данного заболевания применяются не только традиционные антипсихотические препараты, но и более современные атипичные антипсихотические средства, нашедшие широкое применение и вытесняющие своих типичных предшественников. На самом деле название «атипичные антипсихотики» не совсем удачное, поскольку препараты данной группы используются также при лечении маниакальных и депрессивных фаз биполярного расстройства, применяются в качестве дополнительных (аугментирующих) средств при лечении терапевтически рези-

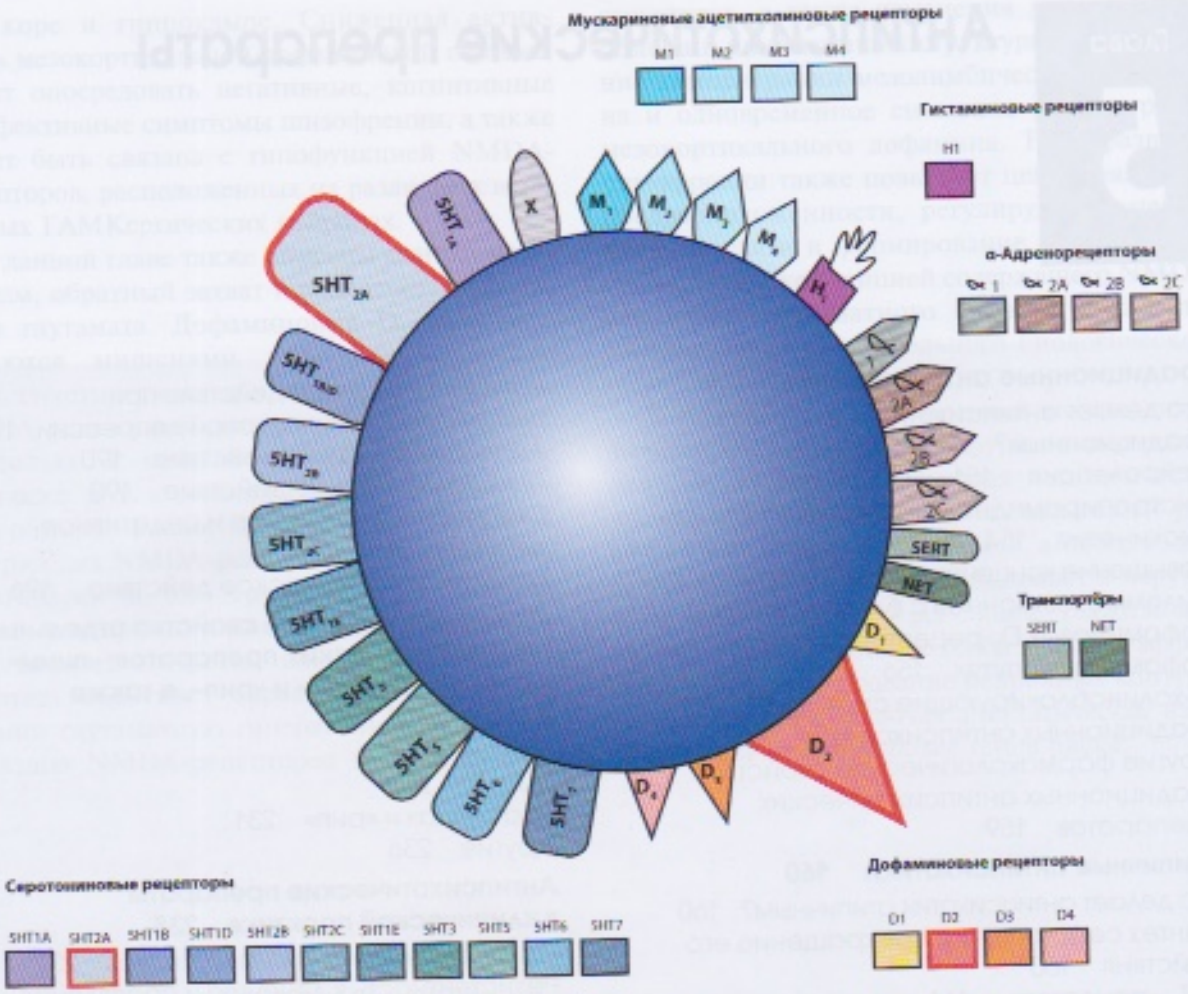


Рис. 5.1. Качественное и полуколичественное отображение способности к связыванию с различными рецепторами. В этой главе способность атипичных антипсихотиков к связыванию с различными типами и подтипами рецепторов представлена как графически, так и полуколичественно (полуколичественная оценка является приблизительной, она применяется в тех случаях, когда точную числовую оценку явления дать невозможно и выражается в нечисловых обозначениях. — *Примеч. ред.*). Каждый лекарственный препарат представлен в виде голубой сферы, а знаки на ее внешнем крае показывают, с какими рецепторами у данного препарата наиболее сильная способность к связыванию. Помимо этого, каждый препарат будет изображен еще и в виде ряда цветных ячеек, каждая из которых отражает способность к связыванию с определенным рецептором, а ее размер и количество знаков «+» характеризуют силу этого связывания. Если представить каждый отдельный антипсихотик в виде ряда цветных ячеек, то бо́льшие по размеру ячейки с бо́льшим количеством знаков «+» (расположены левее) будут указывать на более сильную способность к связыванию, в то время как более мелкие ячейки с меньшим количеством знаков «+» (расположены правее) будут отражать более слабую способность к связыванию с конкретными рецепторами. Ряды ячеек, соответствующие каждому препарату, организованы таким образом, что размер и расположение ячейки отражают силу связывания с конкретным рецептором. Вертикальная пунктирная линия проходит через ячейку, указывающую на связывание с дофаминовым D_2-рецептором. Соответственно, слева от нее расположены ячейки, указывающие на те рецепторы, сила связывания с которыми у данного препарата более высока, чем с D_2-рецепторами. Справа же от пунктирной линии расположены ячейки, указывающие на те рецепторы, сила связывания с которыми у данного препарата более низка, чем с D_2-рецепторами. Все данные о способности к связыванию основаны на средних значениях опубликованных K_i (аффинность связывания) (http://pdsp.med.unc.edu). Полуколичественные схемы, представленные в данной главе, позволяют получить быстрое наглядное представление о том, насколько сильно конкретный препарат связывается с конкретным рецептором. Кроме того, эти схемы очень удобны для сравнивания атипичных антипсихотиков между собой по их способности к связыванию с различными рецепторами

стентной депрессии и офф-лейбл (off-label, использование лекарственных препаратов по показаниям, не упомянутым в официально утвержденной инструкции. — *Примеч. ред.*) при лечении множества других расстройств, таких как резистентные к лечению тревожные расстройства. В этой главе особое внимание будет уделено базовым фармакологическим концепциям, объясняющим механизмы действия антипсихотических препаратов. Для получе-

ния практической информации по назначению лекарственных препаратов и их дозировкам читателю следует обратиться к специализированным руководствам и справочникам (подобную информацию можно найти, например, в книге *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*, которая является дополнением к данному учебнику).

Среди всех существующих в клинической психофармакологии классов лекарственных средств антипсихотические препараты имеют, пожалуй, наиболее сложные фармакологические механизмы. Представленные в этой главе фармакологические концепции помогут читателю понять логику применения различных антипсихотических препаратов на основании данных об их взаимодействии с различными нейротрансмиттерными системами (рис. 5.1). Такими взаимодействиями зачастую объясняются как терапевтические, так и побочные эффекты различных антипсихотических препаратов, потому их понимание очень важно для каждого, кто применяет эти лекарственные средства в своей клинической практике.

Традиционные антипсихотики

Что делает антипсихотик традиционным?

В этом разделе будут обсуждаться фармакологические свойства тех препаратов, которые первыми продемонстрировали свою эффективность в лечении шизофрении. Многие из них перечислены в табл. 5.1. Эти лекарственные средства обычно называют *традиционными* антипсихотиками, но также можно встретить названия *классические* антипсихотики, *типичные* антипсихотики, или антипсихотики *первого поколения*. Первые успешные попытки лечения шизофрении и других психотических расстройств, предпринятые более 60 лет назад, основывались, скорее, на результатах случайных клинических наблюдений, чем на научном понимании нейробиологической природы психоза или механизма действия эффективного антипсихотического препарата. Так, первые антипсихотические препараты были открыты случайно в 1950-х годах, когда у препарата

Таблица 5.1. Некоторые традиционные антипсихотики, применяющиеся в настоящее время

Международное название	Торговое название	Препараты, применяемые в РФ*	Комментарий
Хлорпромазин	Торазин®	Аминазин*	Низкопотентен
Циамемазин®	Терциан®	*Не зарегистрирован*	В низких дозах обладает свойствами атипичного антипсихотика; широко используется во Франции; не зарегистрирован в США
Флупентиксол	Депиксол®	Флюанксол*	Депо-форма; не зарегистрирован в США
Флуфеназин	Проликсин®	Модитен депо*	Высокопотентен; депо-форма
Галоперидол	Галдол®	Галоперидол*, Сенорм*	Высокопотентен; депо-форма
Локсапин	Локситан®	*Не зарегистрирован*	В низких дозах обладает свойствами атипичного антипсихотика
Мезоридазин®	Серентил®	*Не зарегистрирован*	Низкопотентен; влияет на интервал *QTc*; препарат второй линии
Перфеназин	Триафлон®	Этаперазин*	Высокопотентен
Пимозид	Орап®	*Не зарегистрирован*	Высокопотентен; применяется при лечении синдрома Туретта; влияет на интервал *QTc*; препарат второй линии
Пипотиазин	Пипортил®	*Не зарегистрирован*	Депо-форма; не зарегистрирован в США
Сульпирид	Долматил®	Эглонил*, Сульпирид*, Бетамакс*	Может обладать некоторыми свойствами атипичного антипсихотика; не зарегистрирован в США
Тиоридазин	Мелларил®	Сонапакс*, Тиоридазин*®, Тиорил*, Тисон*	Низкопотентен; влияет на интервал *QTc*; препарат второй линии
Тиотиксен	Наван®	*Не зарегистрирован*	Высокопотентен
Трифлуоперазин	Стелазин®	Трифтазин*	Высокопотентен
Зуклопентиксол	Клопиксол*	Клопиксол*, Клопиксол-Акуфаз*, Клопиксол Депо*	Депо-форма; не зарегистрирован в США

* *Примеч. ред.*: в Российской Федерации из группы традиционных антипсихотических препаратов доступны также левомепромазин (Тизерцин*), промазин (Пропазин*), перициазин (Неулептил*), дроперидол, хлорпротиксен (Труксал*), тиаприд (Тиапридал*).

с антигистаминными свойствами (хлорпромазин) был отмечен антипсихотический эффект. Это произошло в ходе его тестирования в качестве антигистаминного средства на пациентах с шизофренией. Хлорпромазин действительно обладает антигистаминным действием, но его терапевтическое действие при шизофрении обусловлено не этим свойством. После того как обнаружилось, что хлорпромазин является эффективным антипсихотическим препаратом, были начаты исследования по выяснению механизма его антипсихотического действия.

Очень быстро в процессе этих исследований была выявлена способность хлорпромазина и других антипсихотиков вызывать нейролепсию — состояние, проявляющееся крайней заторможенностью вплоть до отсутствия двигательной активности, а также поведенческой индифферентностью подопытных животных. Первые антипсихотики изначально стали широко известны именно этой своей способностью вызывать такой эффект у подопытных животных, поэтому их иногда называют нейролептиками. У человека традиционные антипсихотики также вызывают состояние, эквивалентное нейролепсии, которое проявляется психомоторной заторможенностью, эмоциональной сглаженностью и аффективной индифферентностью.

Антагонизм к D_2-рецепторам делает антипсихотик традиционным

К 1970-м годам общепризнанным стал тот факт, что ключевым фармакологическим свойством всех нейролептиков с антипсихотическим действием является их способность блокировать дофаминовые D_2-рецепторы (рис. 5.2). Было подтверждено, что именно это свойство обусловливает не только антипсихотическое действие традиционных антипсихотических препаратов, но и большинство их побочных эффектов, включая нейролепсию.

Терапевтическое действие традиционных антипсихотических препаратов гипотетически связано с блокированием D_2-рецепторов в мезолимбическом дофаминовом пути (рис. 5.3). Это ослабляет гиперактивность в данном пути, которая считается причиной позитивных психотических симптомов, что обсуждалось в главе 4 (см. рис. 4.12 и 4.13). Обширные мультицентровые клинические исследования показали, что все традиционные антипсихотики примерно в одинаковой степени снижают позитивную психотическую симптоматику у пациентов с шизофренией в случае их применения в дозах,

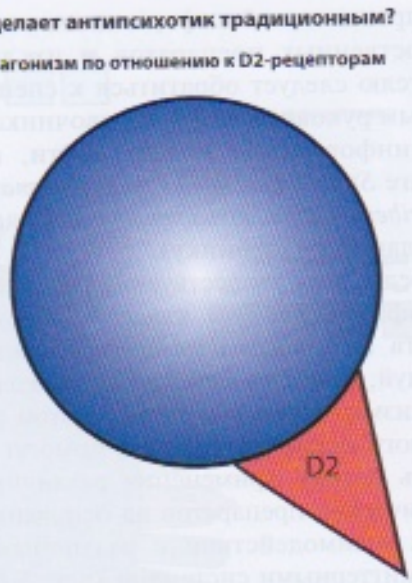


Рис. 5.2. Антагонист D_2-рецепторов. Традиционные антипсихотики, называемые также антипсихотиками первого поколения или типичными антипсихотиками, обладают общим фармакологическим свойством — антагонизмом по отношению к D_2-рецепторам. Данным свойством обусловлено не только их антипсихотическое действие, но и различные побочные эффекты. Представленный рисунок демонстрирует это отдельно взятое фармакологическое свойство

позволяющих заблокировать значительную часть D_2-рецепторов в этой области мозга (рис. 5.4). К сожалению, для того чтобы заблокировать достаточное количество D_2-рецепторов мезолимбического дофаминового пути с целью подавления психотических симптомов, приходится одновременно с этим заблокировать такое же количество D_2-рецепторов и в других областях мозга, что является причиной побочных эффектов: такова высокая цена, которую приходится платить за лечение психоза с использованием традиционных антипсихотиков (рис. 5.5–5.8). Современные методы нейровизуализации позволяют напрямую оценить степень блокирования D_2-рецепторов в дорсальной (моторной) части полосатого тела, которая входит в состав нигростриарного пути (см. рис. 5.4). Однако принято считать, что в случае применения традиционных антипсихотиков во всех областях мозга блокируется одинаковое количество D_2-рецепторов, включая вентральную лимбическую область полосатого тела, известную как прилежащее ядро, которое является частью мезолимбического дофаминового пути, префронтальную кору, входящую в состав мезокортикального дофаминового пути, и гипофиз, относящийся к тубероинфундибулярному дофаминовому пути.

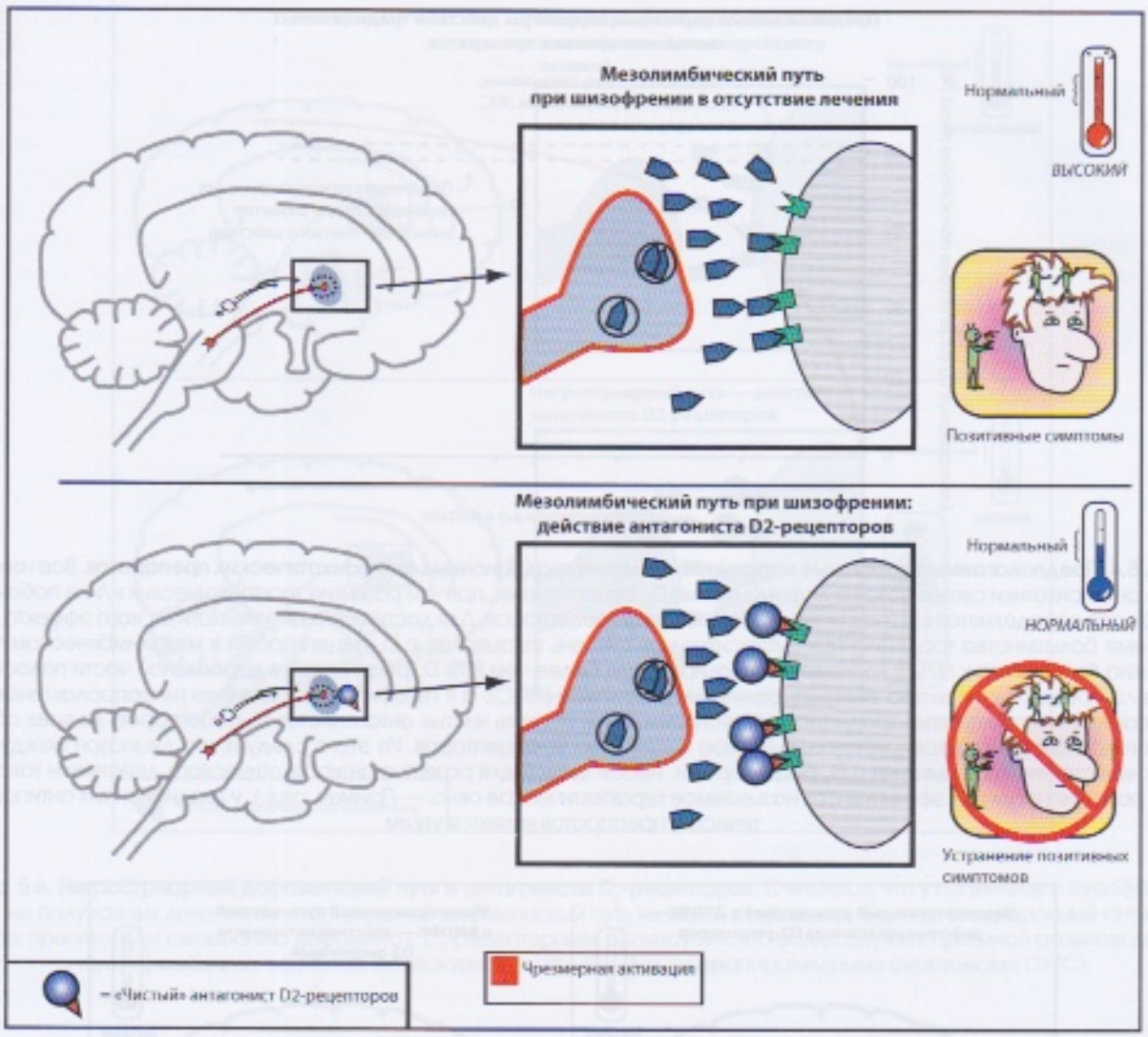


Рис. 5.3. Мезолимбический дофаминовый путь и антагонисты D_2-рецепторов. Считается, что при отсутствии лечения при шизофрении отмечается чрезмерная активация мезолимбического дофаминового пути, который показан на рисунке красным цветом (также можно видеть избыточное содержание дофамина в синаптической щели). Чрезмерная активация мезолимбического дофаминового пути приводит к позитивным симптомам, таким как бред и галлюцинации. Применение антагониста D_2-рецепторов, такого как традиционный антипсихотик, не позволяет дофамину связываться с D_2-рецепторами, что снижает чрезмерную активность мезолимбического пути и тем самым устраняет позитивные психотические симптомы

Нейролепсия

Считается, что D_2-рецепторы мезолимбической дофаминовой системы опосредуют не только развитие позитивных симптомов психоза, но и нормальное функционирование системы вознаграждения в головном мозге, а прилежащее ядро рассматривается в качестве центра удовольствия головного мозга. Мезолимбический путь считается общим конечным путем всей системы подкрепления и вознаграждения, которая связана не только с естественным вознаграждением (например, удовольствие, испытываемое при употреблении вкусной пищи, оргазме, прослушивании музыки), но и с искусственным вознаграждением, вызываемом за счет употребления психоактивных веществ. При стимуляции D_2-рецепторов в некоторых участках мезолимбического пути у человека возникает чувство удовольствия. Соответственно, в случае блокирования D_2-рецепторов мезолимбической системы происходит не только ослабление позитивных симптомов шизофрении, но также осуществляется блокирование механизмов системы вознаграждения. В результате этого пациенты становятся апатичными, развивается ангедония, возникают нарушения мотивации, утрачивается интерес, а также удовольствие,

Рис. 5.4. Предполагаемые пороговые параметры действия традиционных антипсихотических препаратов. Все известные антипсихотики связываются с дофаминовыми D_2-рецепторами, причем развитие терапевтических и/или побочных эффектов определяется количеством заблокированных рецепторов. Для достижения антипсихотического эффекта при приеме большинства традиционных антипсихотиков степень связывания с D_2-рецепторами в мезолимбическом пути должна быть близка к 80%. В то же время блокирование более чем 80% D_2-рецепторов в дорсальной части полосатого тела приводит к развитию экстрапирамидных симптомов (ЭПС), а в гипофизе — к развитию гиперпролактинемии. Считается, что при приеме традиционных антипсихотиков (то есть чистых антагонистов D_2-рецепторов) во всех областях головного мозга блокируется одинаковое количество D_2-рецепторов. Из этого следует, что диапазон между пороговой степенью связывания с D_2-рецепторами, необходимой для развития антипсихотического действия и таковой для развития побочных эффектов (так называемое терапевтическое окно. — *Примеч. ред.*), у традиционных антипсихотических препаратов является узким

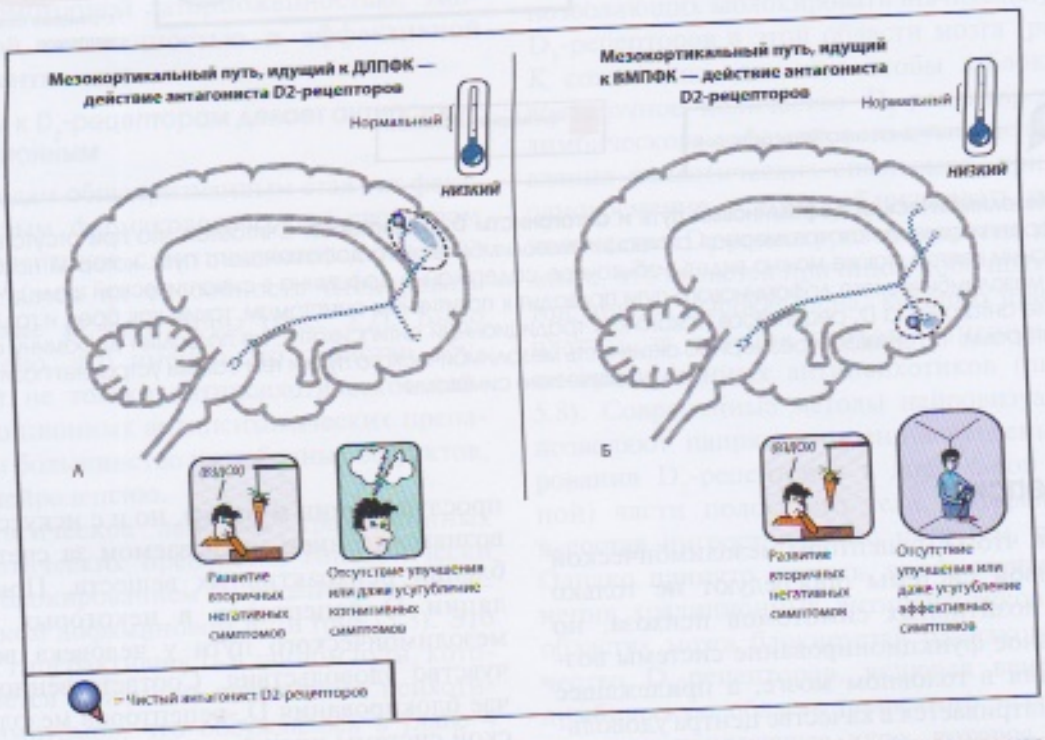


Рис. 5.5. Мезокортикальный дофаминовый путь и антагонисты D_2-рецепторов. Считается, что у пациентов с шизофренией при отсутствии лечения активность мезокортикальных дофаминовых путей, идущих к дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК) и вентромедиальной префронтальной коре (ВМПФК) снижена, что на рисунке отражено в виде пунктирной линии, изображающей эти пути. С этой сниженной активностью (в ДЛПФК) связаны когнитивные симптомы, а также негативные (в ДЛПФК и ВМПФК) и аффективные (в ВМПФК) симптомы шизофрении. Применение антагониста D_2-рецепторов приводит к еще большему снижению активности мезокортикальных путей и, таким образом, не только не уменьшает, но даже усугубляет описанные симптомы

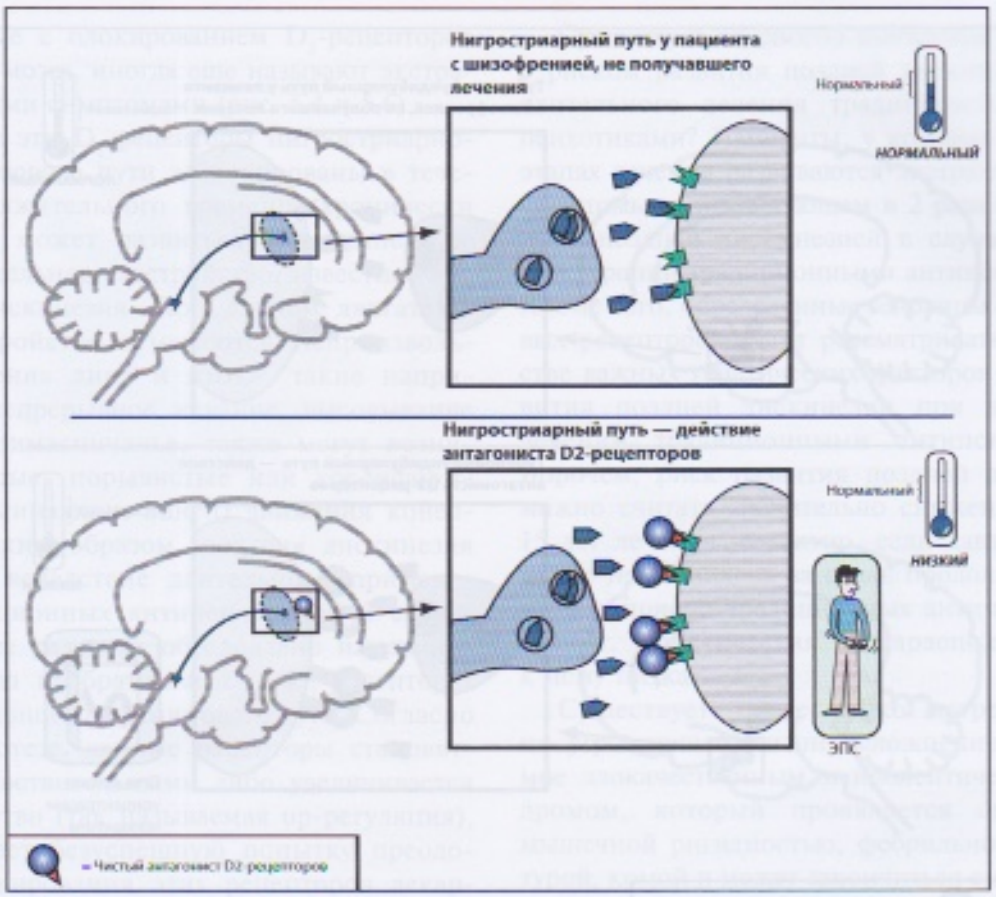


Рис. 5.6. Нигростриарный дофаминовый путь и антагонисты D_2-рецепторов. Считается, что у пациентов с шизофренией, не получавших лечения, нигростриарный дофаминовый путь являются сохранным. Однако традиционный антипсихотик препятствует связыванию дофамина с D_2-рецепторами, блокируя их, что может служить причиной развития двигательных побочных эффектов, в совокупности называемых экстрапирамидными симптомами (ЭПС)

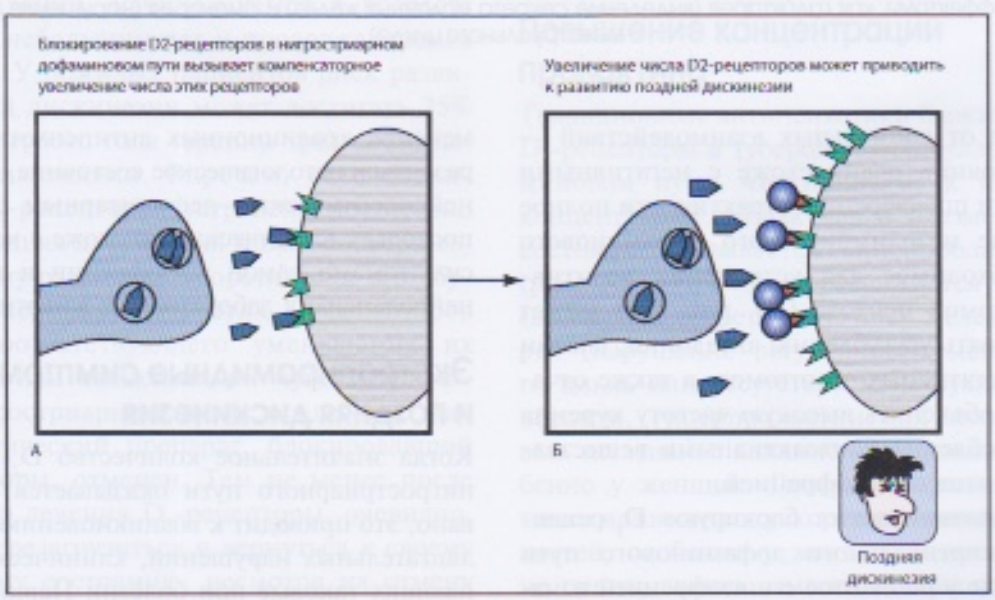


Рис. 5.7. Поздняя дискинезия. Длительное блокирование D_2-рецепторов в нигростриарном дофаминовом пути может вызвать компенсаторное увеличение числа этих рецепторов, которое может приводить к развитию гиперкинетического двигательного расстройства, известного как поздняя дискинезия. Это состояние характеризуется непроизвольными движениями лица и языка (например, высовывание языка, гримасничанье, жевание), а также быстрыми, порывистыми движениями конечностей. Увеличение числа D_2-рецепторов можно рассматривать как тщетную попытку нейронов преодолеть лекарственно обусловленное блокирование этих рецепторов

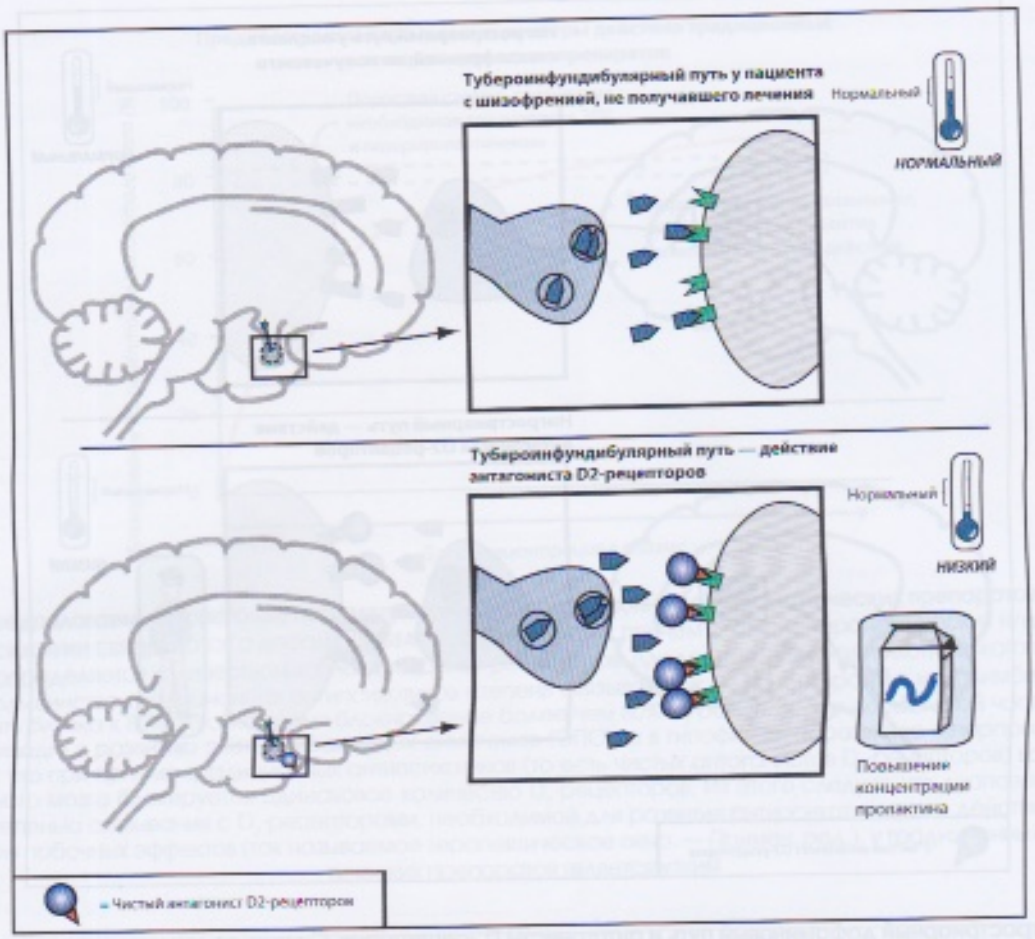


Рис. 5.8. Тубероинфундибулярный дофаминовый путь и антагонисты D_2-рецепторов. У пациентов с шизофренией, не получавших лечения, тубероинфундибулярный дофаминовый путь, проецирующийся от гипоталамуса к гипофизу, теоретически функционирует нормально. Антагонисты D_2-рецепторов снижают активность этого пути, предотвращая связывание дофамина с D_2-рецепторами. Это вызывает повышение концентрации пролактина, что связано с такими побочными эффектами, как галакторея (выделение секрета молочных желез) и аменорея (нарушение регулярности менструального цикла)

получаемое от социальных взаимодействий — такое состояние очень схоже с негативными симптомами шизофрении. Практически полное выключение мезолимбического дофаминового пути, необходимое для устранения позитивных симптомов психоза (см. рис. 5.4) может способствовать усугублению ангедонии, апатии и других негативных симптомов, а также отчасти может объяснять высокую частоту курения и злоупотребления психоактивными веществами у пациентов с шизофренией.

Антипсихотики также блокируют D_2-рецепторы мезокортикального дофаминового пути (рис. 5.5), где у пациентов с шизофренией изначально может отмечаться недостаток дофамина (см. рис. 4.14–4.16). Такое действие может привести к усугублению негативных и когнитивных симптомов, несмотря на низкую плотность D_2-рецепторов в коре мозга. В результате применения традиционных антипсихотиков может развиться патологическое состояние, называемое нейролептическим дефицитарным синдромом, поскольку клинически оно схоже с негативными симптомами самой шизофрении и напоминает нейролепсию у лабораторных животных.

Экстрапирамидные симптомы и поздняя дискинезия

Когда значительное количество D_2-рецепторов нигростриарного пути оказывается заблокировано, это приводит к возникновению различных двигательных нарушений, клинически напоминающих таковые при болезни Паркинсона; вот почему данные расстройства часто называют лекарственным паркинсонизмом. Поскольку нигростриарный путь является частью экстрапирамидной нервной системы, такие побочные явления, проявляющиеся в двигательной сфере

и связанные с блокированием D_2-рецепторов этой части мозга, иногда еще называют экстрапирамидными симптомами (рис. 5.4 и 5.6).

Если же эти D_2-рецепторы нигростриарного дофаминового пути заблокированы в течение продолжительного времени, хронически (рис. 5.7), может развиться гиперкинетическое двигательное расстройство, известное как поздняя дискинезия. При данном двигательном расстройстве отмечаются непроизвольные движения лица и языка, такие например, как непрерывное жевание, высовывание языка и гримасничанье, также могут возникать быстрые, порывистые или хореиформные (напоминающие танец) движения конечностей. Таким образом, поздняя дискинезия возникает вследствие длительного применения традиционных антипсихотиков и считается, что ее развитие обусловлено изменениями, иногда необратимыми, в D_2-рецепторах нигростриарного дофаминового пути. Согласно одной гипотезе, данные рецепторы становятся гиперчувствительными либо увеличивается их количество (так называемая up-регуляция), что отражает безуспешную попытку преодоления блокирования этих рецепторов лекарственным препаратом (см. рис. 5.7). Ежегодно примерно у 5% пациентов, принимающих традиционные антипсихотики, развивается поздняя дискинезия (то есть у 25% пациентов за 5 лет): не слишком ободряющая перспектива при заболевании, начинающемся в возрасте двадцати с небольшим лет и продолжающемся всю жизнь. У пожилых пациентов риск развития поздней дискинезии может достигать 25% в течение первого года терапии традиционными антипсихотиками. Впрочем, если блокирование D_2-рецепторов устранено достаточно быстро, поздняя дискинезия может подвергаться обратному развитию. Теоретически это обусловлено «перезагрузкой» этих D_2-рецепторов за счет соответствующего уменьшения их количества или снижения их чувствительности в нигростриарном пути, после того как антипсихотический препарат, блокировавший эти рецепторы, отменен. Тем не менее после длительного лечения D_2-рецепторы, очевидно, не могут перезагрузиться и вернуться к своему нормальному состоянию, несмотря на отмену традиционного антипсихотического препарата. Все это приводит к необратимой поздней дискинезии, проявления которой остаются независимо от того, продолжается прием традиционных антипсихотических препаратов или нет.

Существует ли способ выявления пациентов с риском развития поздней дискинезии после длительного лечения традиционными антипсихотиками? Пациенты, у которых на ранних этапах лечения развиваются экстрапирамидные симптомы, в последующем в 2 раза чаще страдают поздней дискинезией в случае длительной терапии традиционными антипсихотиками. Кроме того, определенные генотипы дофаминовых рецепторов могут рассматриваться в качестве важных генетических факторов риска развития поздней дискинезии при длительном лечении традиционными антипсихотиками. Впрочем, риск развития поздней дискинезии можно считать значительно сниженным после 15 лет лечения: вероятно, если данное осложнение не развилось за столь продолжительный период приема традиционных антипсихотиков, значит, генетическая предрасположенность к нему низка.

Существует также редко встречающееся, но угрожающее жизни осложнение, называемое злокачественным нейролептическим синдромом, который проявляется сильнейшей мышечной ригидностью, фебрильной температурой, комой и может закончиться смертельным исходом. Злокачественный нейролептический синдром связывают отчасти с блокированием D_2-рецепторов нигростриарного пути. Он также может развиваться при применении традиционных антипсихотических препаратов.

Повышение концентрации пролактина

Традиционные антипсихотики блокируют также D_2-рецепторы в тубероинфундибулярном дофаминовом пути, что приводит к повышению концентрации пролактина в плазме — данное состояние называется гиперпролактинемией (рис. 5.8). При этом развиваются галакторея (выделение секрета молочных желез) и аменорея (нарушение регулярности менструального цикла или отсутствие менструаций). Таким образом, гиперпролактинемия может оказывать негативное влияние на фертильность, особенно у женщин. Гиперпролактинемия может также приводить к ускорению деминерализации костей, особенно у женщин в постменопаузе, не принимающих заместительную эстрогенную терапию. К другим возможным проблемам, связанным с повышением концентрации пролактина, относятся сексуальная дисфункция и увеличение массы тела, хотя роль пролактина в их возникновении не ясна.

Дилемма, связанная с блокированием дофаминовых D_2-рецепторов во всех дофаминовых путях

Очевидно, что применение традиционных антипсихотических препаратов представляет собой серьезную дилемму. Не вызывает никаких сомнений тот факт, что традиционные антипсихотические препараты обладают сильным терапевтическим действием в отношении позитивных симптомов шизофрении за счет блокирования чрезмерно активных дофаминовых нейронов в мезолимбическом пути. Однако в головном мозге существует *несколько* дофаминовых путей. Выходит, что блокирование дофаминовых рецепторов *только в одном* из них оказывается полезным (см. рис. 5.3), в то время как блокирование дофаминовых рецепторов в остальных путях может причинить вред (см. рис. 5.4–5.8). Фармакологическая дилемма здесь состоит в том, что необходимо *уменьшить* дофаминовую активность в мезолимбическом пути с целью купирования позитивной психотической симптоматики, теоретически связанной с чрезмерной активацией мезолимбических дофаминовых нейронов, и одновременно с этим *увеличить* дофаминовую активность в мезокортикальных путях с целью устранения негативных и когнитивных симптомов. При этом также необходимо оставить неизменной дофаминовую активность в нигростриарном и тубероинфундибулярном путях, чтобы избежать развития побочных эффектов. Данная дилемма может быть частично решена с помощью атипичных антипсихотических препаратов, описанных в последующих разделах данной главы. И это одна из главных причин, по которой во всем мире традиционные антипсихотики в значительной степени были заменены атипичными антипсихотиками при лечении шизофрении и других психотических расстройств.

М-холиноблокирующие свойства традиционных антипсихотиков

Помимо блокирования D_2-рецепторов во всех дофаминовых путях (см. рис. 5.3–5.8), у традиционных антипсихотиков есть и другие важные фармакологические свойства (рис. 5.9). Особенно важным фармакологическим действием некоторых традиционных антипсихотиков является их способность блокировать холинергические мускариновые M_1-рецепторы (рис. 5.9–5.11). Это может приводить к таким

Профиль связывания традиционных антипсихотиков с различными типами рецепторов

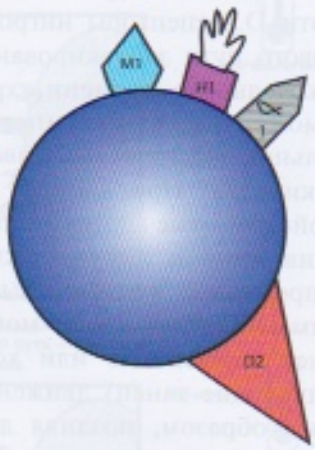


Рис. 5.9. Традиционные антипсихотические препараты. На данном рисунке представлен традиционный антипсихотический препарат. Помимо D_2-антагонизма традиционные антипсихотики обладают рядом других фармакологических свойств. Профиль связывания с рецепторами различен для каждого препарата, соответственно профили побочных эффектов также отличаются у различных препаратов. Тем не менее существует несколько важных характеристик, свойственных многим традиционным антипсихотикам: способность блокировать мускариновые холинергические рецепторы, гистаминовые H_1-рецепторы и/или α_1-адренорецепторы

побочным эффектам, как сухость во рту, нечеткость зрения, запоры и когнитивные нарушения (рис. 5.10). Различная степень блокирования мускариновых холинорецепторов также может объяснить, почему некоторые традиционные антипсихотики обладают меньшей способностью вызывать экстрапирамидные побочные эффекты, чем другие. Те традиционные антипсихотики, которые вызывают экстрапирамидные симптомы чаще, чем другие, обладают *слабым* антихолинергическим действием, в то время как традиционные антипсихотики, вызывающие экстрапирамидные симптомы реже, имеют *более сильные* антихолинергические свойства.

Каким образом блокирование мускариновых холинорецепторов снижает выраженность экстрапирамидных симптомов, вызванных блокированием D_2-рецепторов в нигростриарном пути? Похоже, что ответ на этот вопрос кроется в реципрокных (взаимно обратных. — *Примеч. ред.*) отношениях между дофамином и ацетилхолином в нигростриарном пути (рис. 5.11). Дофаминовые нейроны в нигро-

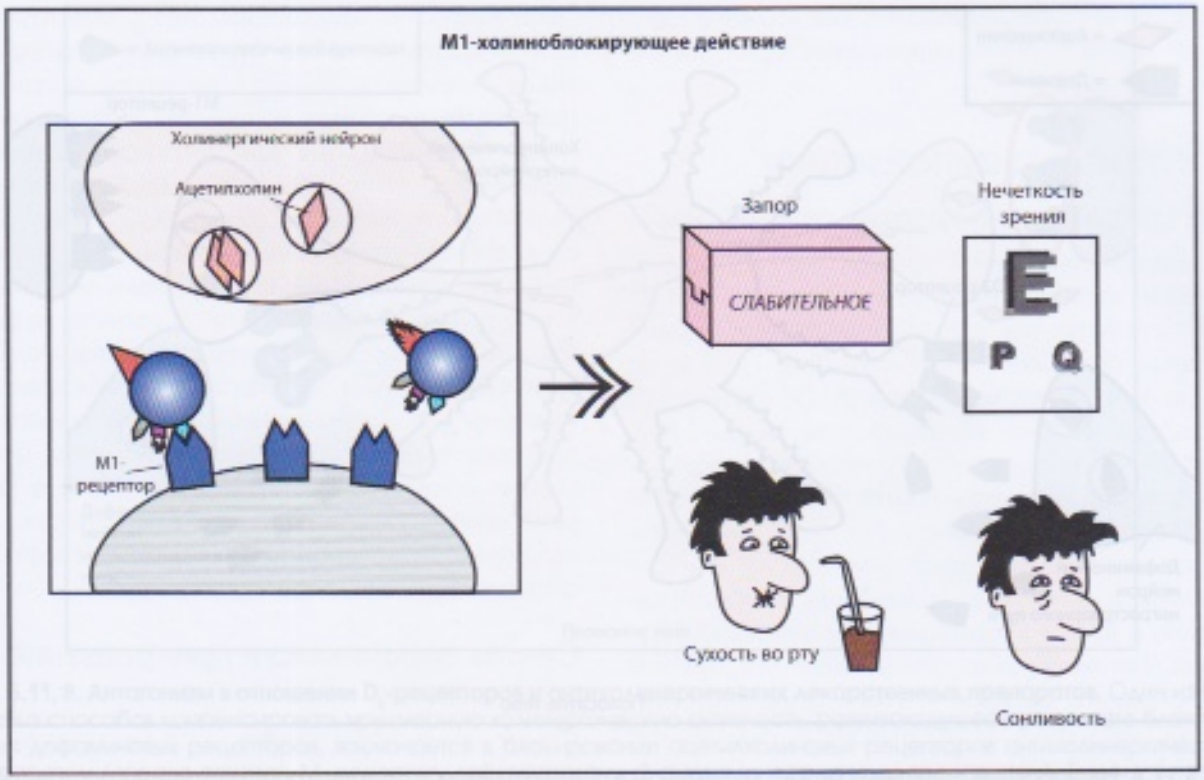


Рис. 5.10. Побочные эффекты, обусловленные блокированием мускариновых холинергических рецепторов. На данном рисунке показано, как традиционный антипсихотический препарат своим M_1-холиноблокирующим/антимускариновым участком связан с ацетилхолиновым рецептором. Это приводит к развитию таких побочных эффектов, как запоры, нечеткость зрения, сухость во рту и сонливость

стриарном пути образуют постсинаптические соединения с холинергическими нейронами (см. рис. 5.11, А). В норме дофамин *ингибирует* высвобождение ацетилхолина из постсинаптических нигростриарных холинергических нейронов, подавляя активность ацетилхолина в данной области (см. рис. 5.11, А). Если же дофамин не может больше ингибировать высвобождение ацетилхолина по причине блокирования дофаминовых рецепторов традиционным антипсихотическим препаратом, активность ацетилхолина становится чрезмерной (рис. 5.11, Б).

Один из способов компенсации этой чрезмерной активности ацетилхолина состоит в ее блокировании при помощи антихолинергического лекарственного препарата (рис. 5.11, В). Таким образом, препараты с антихолинергическим действием будут уменьшать чрезмерную активность ацетилхолина, вызванную прекращением ингибирования дофамином, возникшим вследствие блокирования дофаминовых рецепторов (см. рис. 5.10 и 5.11, В). Если лекарственный препарат, блокирующий D_2-рецепторы, обладает еще и антихолинергическими свойствами, последние будут сглаживать эффекты блокирования D_2-рецепторов в нигростриарном пути. Таким образом, при применении традиционных антипсихотиков с выраженными антихолинергическими свойствами риск развития экстрапирамидных симптомов ниже, чем при применении традиционных антипсихотиков со слабым антихолинергическим действием. Более того, уменьшить нежелательные эффекты, вызванные блокированием D_2-рецепторов в нигростриарном пути можно с помощью дополнительного назначения антихолинергического препарата. Это привело к широкому распространению стратегии одновременного применения антихолинергических препаратов вместе с традиционными антипсихотиками с целью редукции экстрапирамидных симптомов. К сожалению, такое сочетание традиционных антипсихотиков с антихолинергическими препаратами не снижает риск развития поздней дискинезии. Кроме того, оно приводит к развитию таких хорошо известных побочных эффектов, связанных с антихолинергическими препаратами, как сухость во рту, нечеткость зрения, запоры, задержка мочи и когнитивные нарушения (см. рис. 5.10).

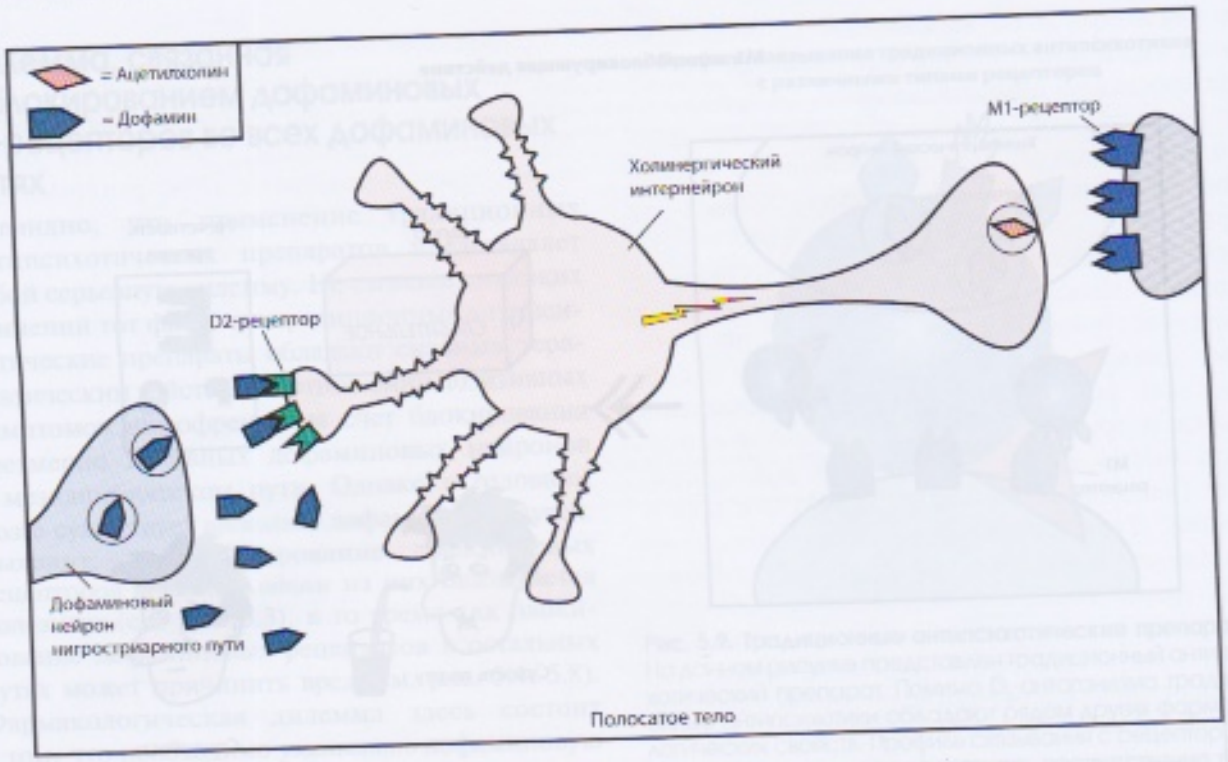


Рис. 5.11, А. Реципрокные отношения между дофамином и ацетилхолином. Дофамин и ацетилхолин в нигростриарном пути находятся в реципрокных отношениях. Дофаминовые нейроны образуют здесь постсинаптические соединения с дендритами холинергических нейронов. В норме дофамин подавляет активность ацетилхолина (ацетилхолин не высвобождается из аксона холинергического нейрона, показанного справа).

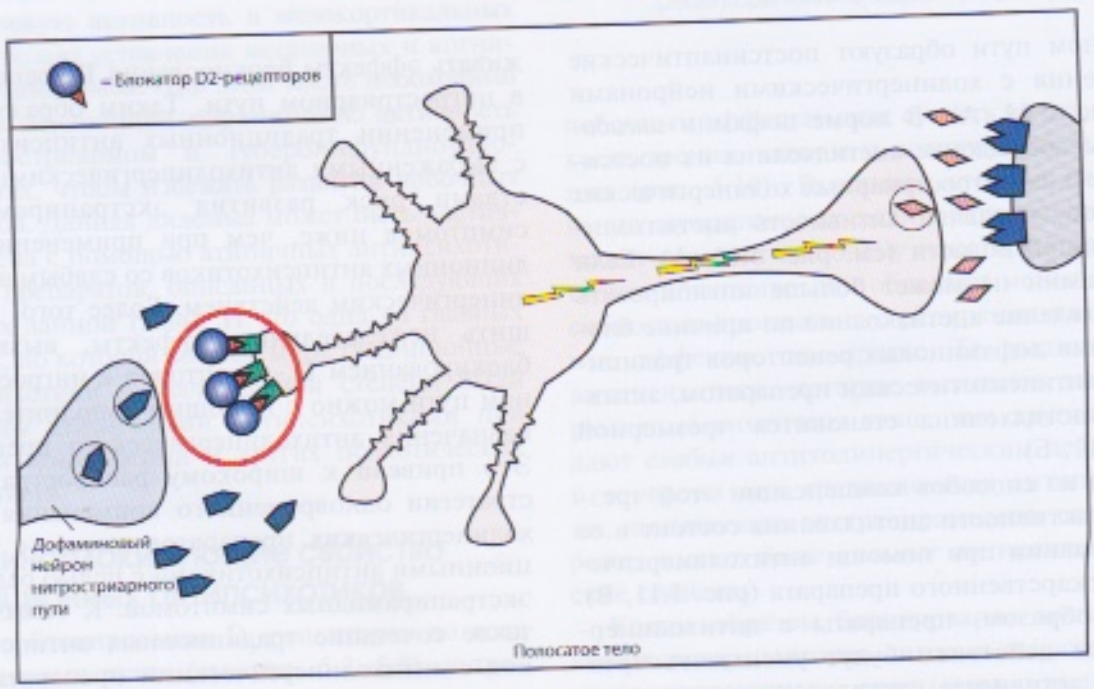


Рис. 5.11, Б. Дофамин, ацетилхолин и антагонизм в отношении D_2-рецепторов. На этом рисунке показано, что происходит с активностью ацетилхолина, когда дофаминовые рецепторы заблокированы. Поскольку дофамин в норме подавляет активность ацетилхолина, исчезновение дофаминового ингибирования приводит к повышению активности ацетилхолина. Поэтому если дофаминовые D_2-рецепторы, расположенные на дендрите холинергического нейрона (слева), заблокированы, то холинергическая активность этого нейрона становится чрезмерной и высвобождение ацетилхолина из аксонов холинергического нейрона (справа) увеличивается. Это в свою очередь связанно с развитием экстрапирамидных симптомов. Таким образом, фармакологический механизм развития экстрапирамидных симптомов, по-видимому, связан с относительным недостатком дофамина и относительным избытком ацетилхолина

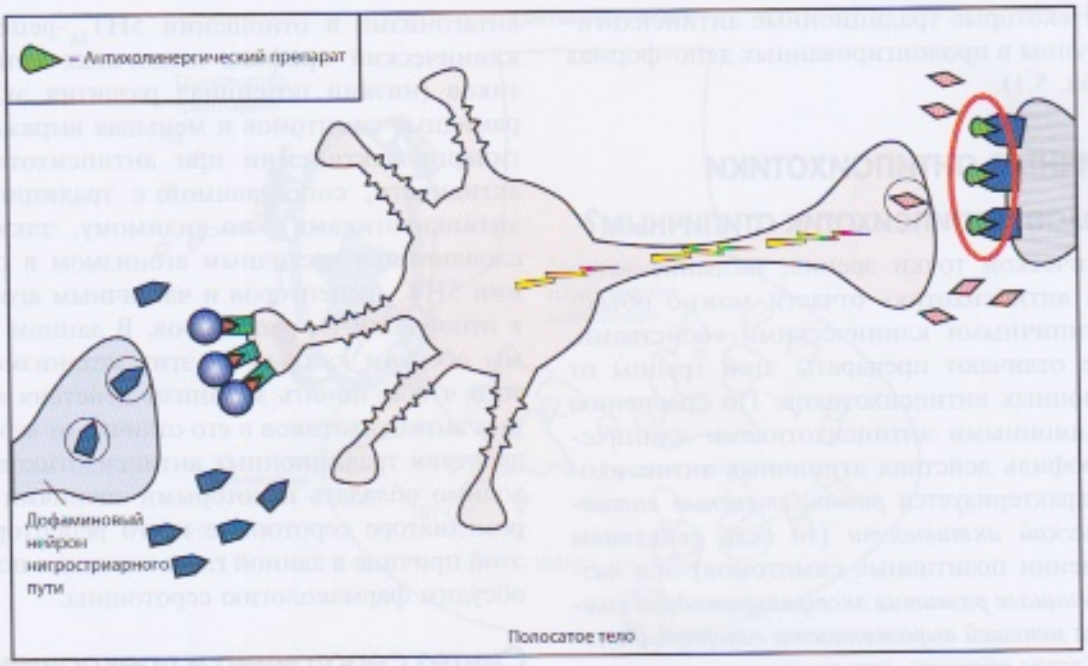


Рис. 5.11, В. Антагонизм в отношении D_2-рецепторов и антихолинергических лекарственных препаратов. Один из возможных способов компенсировать чрезмерную холинергическую активность, развивающуюся в результате блокирования дофаминовых рецепторов, заключается в блокировании ацетилхолиновых рецепторов антихолинергическим препаратом (справа показан M_1-рецептор, заблокированный антихолинергическим препаратом). Таким образом, антихолинергические препараты нивелируют чрезмерную холинергическую активность, связанную с исчезновением дофаминового ингибирования, которое прекращается при блокировании дофаминовых рецепторов традиционными антипсихотиками. Это также приводит к редукции экстрапирамидных симптомов

Другие фармакологические свойства традиционных антипсихотических препаратов

Традиционные антипсихотики обладают и рядом других фармакологических свойств. К ним относится нежелательное блокирование гистаминовых H_1-рецепторов (см. рис. 5.9), вызывающее увеличение массы тела и сонливость, а также блокирование α_1-адренорецепторов, приводящее к развитию побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как ортостатическая гипотензия и сонливость. Традиционные антипсихотические препараты различаются по своей способности блокировать различные рецепторы (см. рис. 5.9). К примеру, известный традиционный антипсихотик галоперидол обладает относительно слабой антихолинергической и антигистаминной активностью, в то время как классический традиционный антипсихотик хлорпромазин имеет выраженное антихолинергическое и антигистаминное действие. Вследствие этого традиционные антипсихотики имеют некоторые отличия в профилях вызываемых ими побочных эффектов при схожих в целом профилях терапевтических эффектов. Таким образом, одни традиционные антипсихотики могут проявлять более выраженные седативные свойства или обладать бóльшим потенциалом развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы либо чаще приводить к возникновению экстрапирамидных симптомов, чем другие препараты данной группы.

Существует несколько устаревшая классификация, разделяющая традиционные антипсихотики на низко- и высокопотентные (табл. 5.1). В целом, как следует из названия, низкопотентные препараты требуют применения более высоких доз, нежели высокопотентные. Однако, помимо этого, низкопотентные препараты, как правило, имеют большее количество дополнительных свойств, о которых говорилось выше, чем так называемые высокопотентные препараты. Иными словами, низкопотентные традиционные антипсихотики обладают более выраженными антихолинергическими, антигистаминными и α_1-адреноблокирующими свойствами, чем высокопотентные традиционные антипсихотики. Из этого следует, что в целом низкопотентные традиционные антипсихотики имеют более выраженное седативное дей-

ствие. Некоторые традиционные антипсихотики доступны в пролонгированных депо-формах (см. табл. 5.1).

Атипичные антипсихотики

Что делает антипсихотик атипичным?

С клинической точки зрения, название «атипичный антипсихотик» отчасти можно объяснить атипичными клиническими свойствами, которые отличают препараты этой группы от традиционных антипсихотиков. По сравнению с традиционными антипсихотиками клинический профиль действия атипичных антипсихотиков характеризуется *равной степенью антипсихотической активности* (то есть действием в отношении позитивных симптомов) при *низком потенциале развития экстрапирамидных симптомов* и *меньшей выраженности гиперпролактинемии*. Таким образом, эти препараты атипичны относительно свойств классических, традиционных, типичных антипсихотиков, называемых также антипсихотическими препаратами первого поколения. Поскольку почти все препараты с таким атипичным профилем действия появились после клозапина, атипичные антипсихотики также называют антипсихотическими препаратами *второго поколения*.

С фармакологической точки зрения, современные атипичные антипсихотики как класс можно определить как *антагонисты серотонина и дофамина*, которые одновременно проявляют антагонистические свойства как в отношении D_2-рецепторов, так и в отношении серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов (рис. 5.12). Помимо антагонизма в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, клинический профиль атипичных антипсихотиков (низкий потенциал развития экстрапирамидных симптомов и меньшая выраженность гиперпролактинемии при антипсихотической активности, сопоставимой с традиционными антипсихотиками), по-видимому, также обусловливается частичным агонизмом в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов и частичным агонизмом в отношении D_2-рецепторов. В данном разделе мы обсудим каждый из этих механизмов. Для того чтобы понять механизм действия атипичных антипсихотиков и его отличие от механизма действия традиционных антипсихотиков, необходимо обладать некоторыми знаниями о нейромедиаторе серотонине и его рецепторах. По этой причине в данной главе мы также подробно обсудим фармакологию серотонина.

Синтез серотонина и прекращение его действия

Серотонин также известен как 5-гидрокситриптамин (5-hydroxytryptamine), или, сокращенно, 5HT. Он синтезируется из аминокислоты триптофана, которая переносится в клетки головного мозга из плазмы крови и служит предшественником серотонина (рис. 5.13). В превращении триптофана в серотонин участвуют два фермента: сначала триптофангидроксилаза (TRY-OH, tryptophan hydroxylase) превращает триптофан в 5-гидрокситриптофан, а затем уже под действием декарбоксилазы ароматических аминокислот (AAADC, aromatic amino acid decarboxylase) 5-гидрокситриптофан превращается в серотонин (см. рис. 5.13). По окончании синтеза

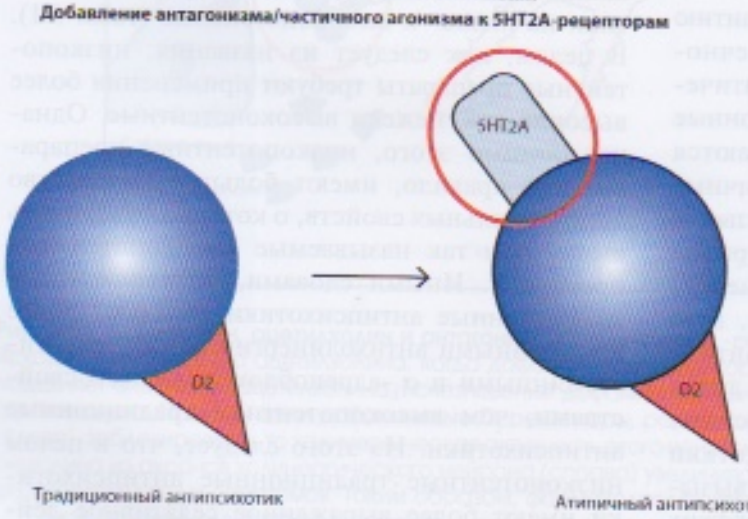


Рис. 5.12. Антагонист серотонина и дофамина. Под атипичностью атипичных антипсихотиков принято понимать сочетание антагонизма к D_2-рецепторам с антагонизмом к серотониновым $5HT_{2A}$-рецепторам. Рисунок справа иллюстрирует это двойное фармакологическое действие

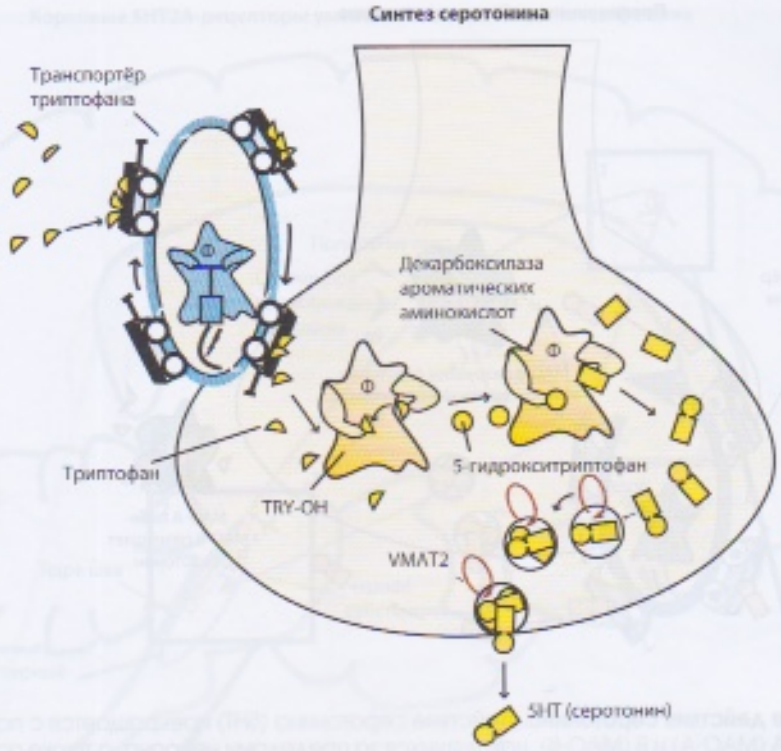


Рис. 5.13. Синтез серотонина. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-hydroxytryptamine, 5HT) синтезируется при помощи специальных ферментов из своего предшественника, аминокислоты триптофана, после проникновения последней в серотониновый нейрон. Триптофан попадает в нейрон с помощью специального транспортного насоса — транспортёра триптофана, отличающегося от транспортёра серотонина. Оказавшийся внутри нейрона триптофан при помощи фермента триптофангидроксилазы (TRY-OH, tryptophan hydroxylase) превращается в 5-гидрокситриптофан (5HTP, 5-hydroxytryptophan), который затем уже под действием декарбоксилазы ароматических аминокислот (AAADC, aromatic amino acid decarboxylase) превращается в серотонин. Затем с помощью везикулярного транспортёра моноаминов (VMAT2, vesicular monoamine transporter) серотонин захватывается в синаптические пузырьки и хранится там, высвобождаясь в случае поступления нервного импульса

с помощью везикулярного транспортёра моноаминов (VMAT2, vesicular monoamine transporter 2) серотонин захватывается в синаптические пузырьки и хранится там до тех пор, пока не будет использован в ходе нейротрансмиссии.

Действие серотонина прекращается с помощью ферментативного разрушения МАО, в результате чего серотонин превращается в неактивное соединение (рис. 5.14). В серотонинергических нейронах содержится подтип данного фермента, МАО-В, имеющий низкое сродство к серотонину, поэтому считается, что основная часть серотонина после его высвобождения ферментативно разрушается с помощью МАО-А за пределами нейрона. В серотонинергических нейронах также имеется пресинаптический транспортный насос, называемый серотониновым транспортёром (SERT, serotonin transporter). Он селективен к серотонину и прекращает действие последнего путем переноса его из синапса обратно в пресинаптическое нервное окончание, где серотонин снова может накапливаться в синаптических пузырьках и храниться там до тех пор, пока не будет использован в ходе нейротрансмиссии (см. рис. 5.14).

$5HT_{2A}$-рецепторы

Чтобы понять, в чем же заключается атипичность антипсихотиков второго поколения, нужно разобраться с фармакологическими особенностями серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов и значением последствий их блокирования атипичными антипсихотиками. Все $5HT_{2A}$-рецепторы являются постсинаптическими и встречаются во многих областях головного мозга. $5HT_{2A}$-рецепторы, расположенные на корковых пирамидных нейронах, опосредуют процесс возбуждения (рис. 5.15, А, рамка 1), а значит, могут увеличивать высвобождение глутамата в нижележащих структурах (см. рис. 5.15, А, рамка 2). Глутамат, в свою очередь, регулирует высвобождение дофамина в нижележащих структурах, что уже обсуждалось в главе 4. Таким образом, посредством стимуляции (см. рис. 5.15, А) или блокирования (см. рис. 5.15, Б) $5HT_{2A}$-рецепторов также можно

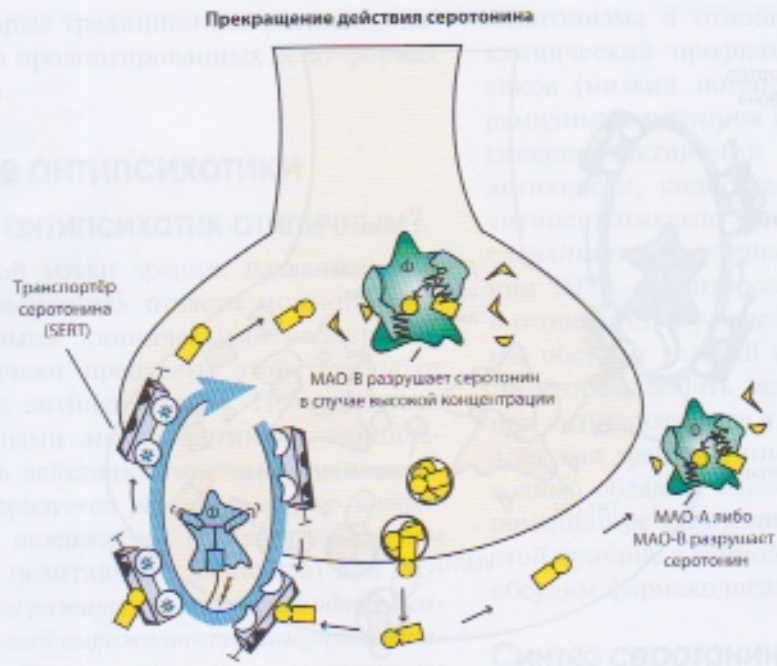


Рис. 5.14. Прекращение действия серотонина. Действие серотонина (5НТ) прекращается с помощью ферментов моноаминооксидаз типа А (МАО-А) и В (МАО-В), находящихся за пределами нейрона, а также посредством МАО-В внутри нейрона, в случае накопления в высоких концентрациях. Эти ферменты превращают серотонин в неактивный метаболит. Кроме того, существует так называемый серотониновый транспортёр (SERT, serotonin transporter) — специфичный для серотонина пресинаптический транспортный насос, который откачивает серотонин из синапса обратно в пресинаптический нейрон

осуществлять регуляцию высвобождения дофамина в нижележащих структурах. Корковые $5HT_{1A}$-рецепторы также принимают участие в регуляции высвобождения дофамина в нижележащих структурах (см. рис. 5.15, В, обсуждение ниже).

$5HT_{2A}$-рецепторы — «тормоза» высвобождения дофамина в полосатом теле

Стимуляция серотонином $5HT_{2A}$-рецепторов корковых пирамидных нейронов (см. рис. 5.15, А, рамка 1) гипотетически *блокирует высвобождение дофамина в нижележащих структурах*, то есть в полосатом теле. Это происходит за счет стимуляции высвобождения глутамата в стволе мозга, который в свою очередь стимулирует там же высвобождение ингибирующего нейромедиатора ГАМК (см. рис. 5.15, А, рамка 2). В результате высвобождение дофамина из нейронов полосатого тела подавляется (см. рис. 5.15, А).

Антагонисты $5HT_{2A}$-рецепторов разрезают «тормозной трос»

Атипичные антипсихотики являются антагонистами $5HT_{2A}$-рецепторов, расположенных на корковых пирамидных нейронах. Они блокируют $5HT_{2A}$-рецепторы, препятствуя связыванию с ними серотонина, а значит, и запуску всего каскада, ингибирующего высвобождение дофамина (см. рис. 5.15, Б, рамка 1). Таким образом, блокирование $5HT_{2A}$-рецепторов корковых пирамидных нейронов гипотетически *стимулирует высвобождение дофамина* в полосатом теле (см. рис. 5.15, Б). Это происходит посредством уменьшения высвобождения глутамата в стволе головного мозга, вследствие чего ингибирующая ГАМК не высвобождается и не воздействует на дофаминовые нейроны (см. рис. 5.15, Б, рамка 2). В результате высвобождение дофамина из нейронов полосатого тела не подавляется, что теоретически должно снижать частоту развития экстрапирамидных симптомов.

$5HT_{2A}$-рецепторы в других областях головного мозга также оказывают тормозное влияние на высвобождение дофамина в полосатом теле

Теоретически $5HT_{2A}$-рецепторы других областей головного мозга также участвуют в регуляции высвобождения дофамина из нигростриарных дофаминовых нейронов за счет дополнительных механизмов. К примеру, серотониновые нейроны, тела которых расположены в ядрах шва среднего мозга, могут иннервировать нигростриарные дофаминовые нейроны как на уровне тел дофаминовых нейронов, расположенных в чер-

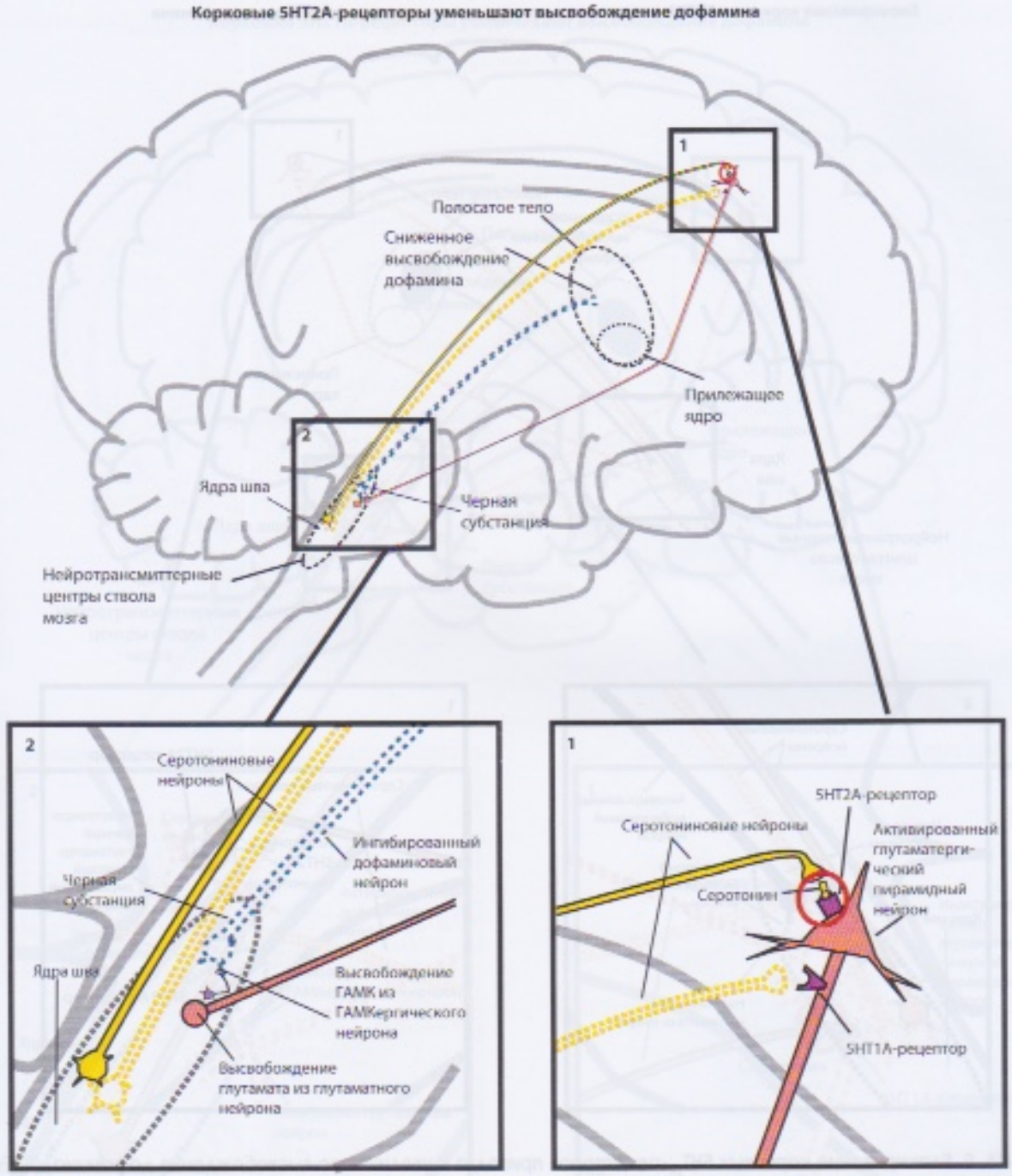


Рис. 5.15, А. Корковые $5HT_{2A}$-рецепторы уменьшают высвобождение дофамина. На данном рисунке продемонстрирован механизм, посредством которого высвобождение серотонина в коре может приводить к уменьшению высвобождения дофамина в полосатом теле. (1) Серотонин высвобождается в коре и связывается с $5HT_{2A}$-рецепторами, расположенными на глутаматергических пирамидных нейронах, вызывая их активацию. (2) Активация глутаматергических пирамидных нейронов приводит к высвобождению глутамата в стволе мозга, который в свою очередь стимулирует высвобождение γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК воздействует на дофаминергические нейроны, проецирующиеся от черной субстанции к полосатому телу, подавляя высвобождение дофамина (поэтому дофаминовый нейрон изображен пунктирной линией)

ной субстанции (рис. 5.16, А, рамка 2), так и на уровне окончаний аксонов дофаминовых нейронов в полосатом теле (см. рис. 5.16, А, рамка 1). Такая иннервация может осуществляться как напрямую между серотониновым и дофаминовым нейронами, так и опосредованно, через вставочный ГАМКергический нейрон. *Стимуляция $5HT_{2A}$-рецепторов* серотонином на любом окончании нейронов черной субстанции гипотетически *блокирует высвобождение дофамина* в полосатом

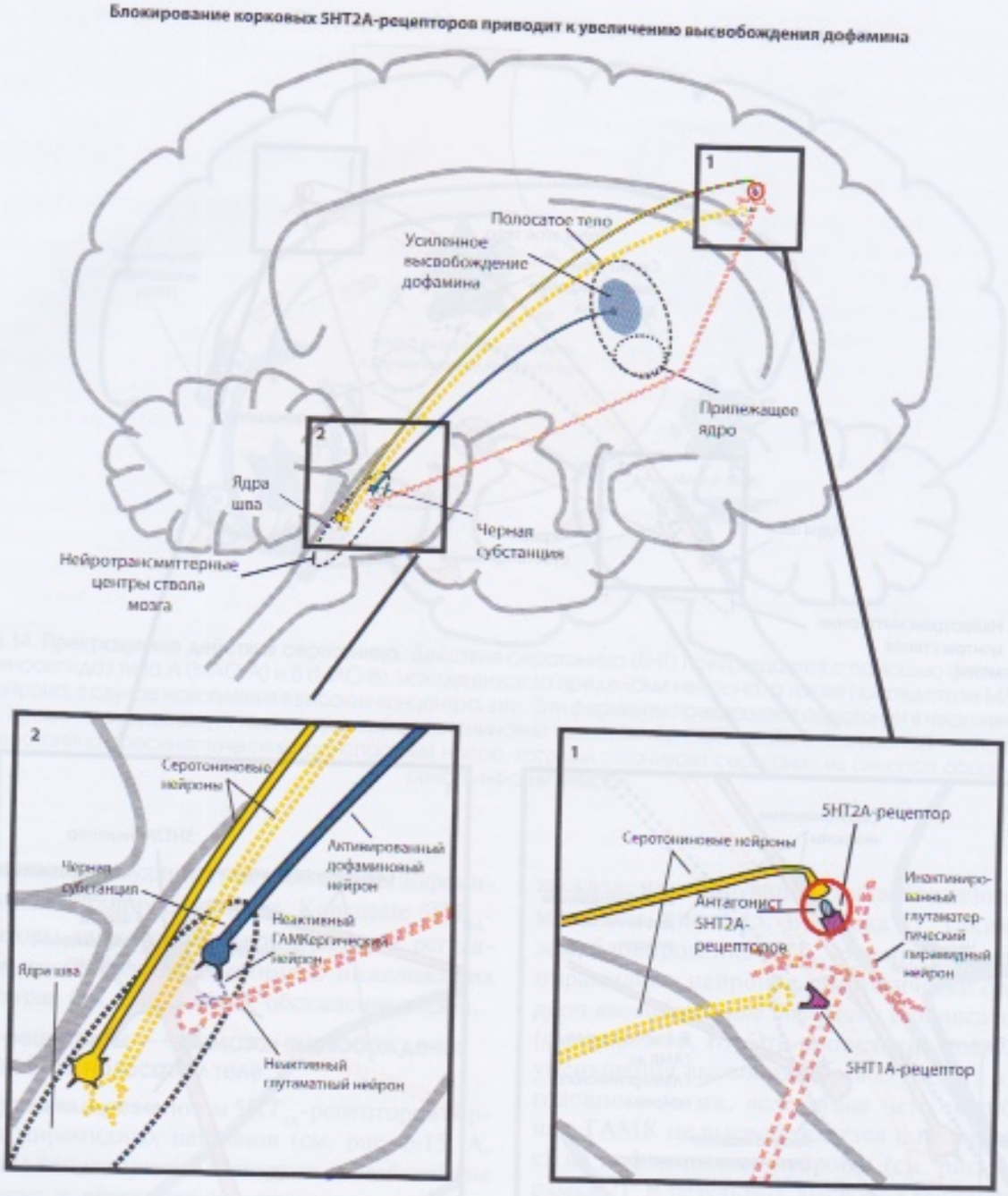


Рис. 5.15, Б. Блокирование корковых $5HT_{2A}$-рецепторов приводит к увеличению высвобождения дофамина. (1) Если $5HT_{2A}$-рецепторы, расположенные на глутаматергических пирамидных нейронах, заблокированы, эти нейроны уже не могут быть активированы высвобождаемым в коре серотонином (поэтому глутаматергический нейрон изображен пунктирной линией). (2) Таким образом в стволе мозга не происходит высвобождения глутамата из глутаматергических пирамидных нейронов. Это приводит к тому, что не осуществляется стимуляция высвобождения γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). В результате ГАМК не подавляет высвобождение дофамина дофаминергическими нейронами, идущими от черной субстанции к полосатому телу

теле (см. рис. 5.16, А). С другой стороны, антагонистическое действие атипичных антипсихотиков на расположенные в этих же участках $5HT_{2A}$-рецепторы гипотетически *стимулирует высвобождение дофамина* в полосатом теле (см. рис. 5.16, Б). Стимуляция высвобождения дофамина в полосатом теле должна снижать частоту возникновения экстрапирамидных симптомов, что теоретически и делает антипсихотики, обладающие антагонистическими свойствами в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, атипичными. Серотониновые $5HT_{1A}$-рецепторы также принимают участие в регуляции высвобождения дофамина в полосатом теле (см. рис. 5.16, В, обсуждение ниже).

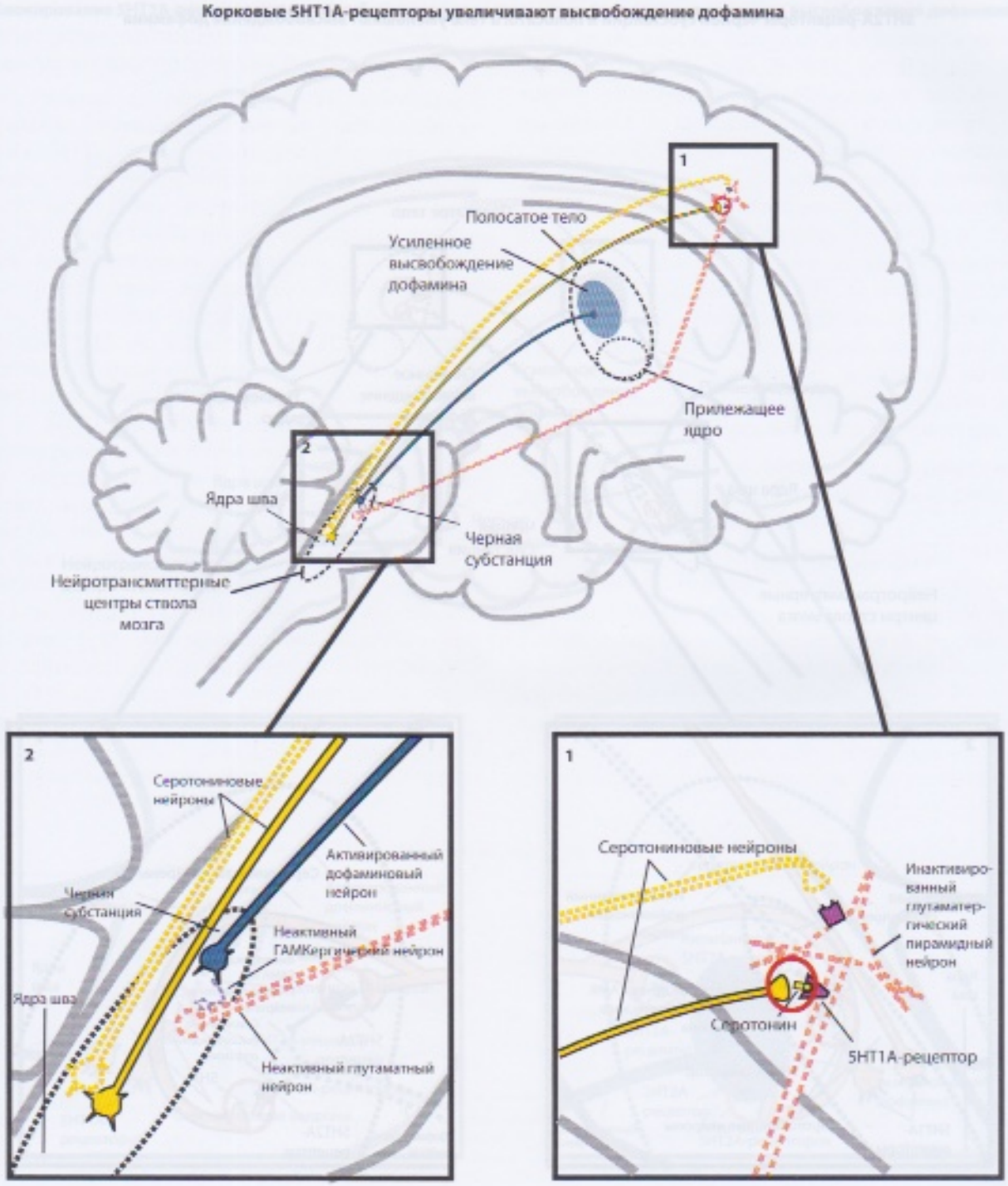


Рис. 5.15, В. Стимуляция корковых $5HT_{1A}$-рецепторов приводит к увеличению высвобождения дофамина. Серотониновые проекции, идущие от ядер шва к коре, также образуют аксо-аксональные соединения с глутаматергическими пирамидными нейронами. (1) Серотонин, высвобождаемый в таких синапсах, может связываться с $5HT_{1A}$-рецепторами, что приводит к ингибированию глутаматергических нейронов (глутаматергический нейрон изображен пунктирной линией). (2) Таким образом в стволе мозга не происходит высвобождения глутамата из глутаматергических пирамидных нейронов. Это приводит к тому, что не осуществляется стимуляция высвобождения γ–аминомасляной кислоты (ГАМК). В результате ГАМК не подавляет высвобождение дофамина дофаминергическими нейронами, идущими от черной субстанции к полосатому телу. Таким образом, стимуляция корковых $5HT_{1A}$-рецепторов функционально аналогична блокированию корковых $5HT_{2A}$-рецепторов, так как в обоих случаях имеет место увеличение высвобождения дофамина в полосатом теле

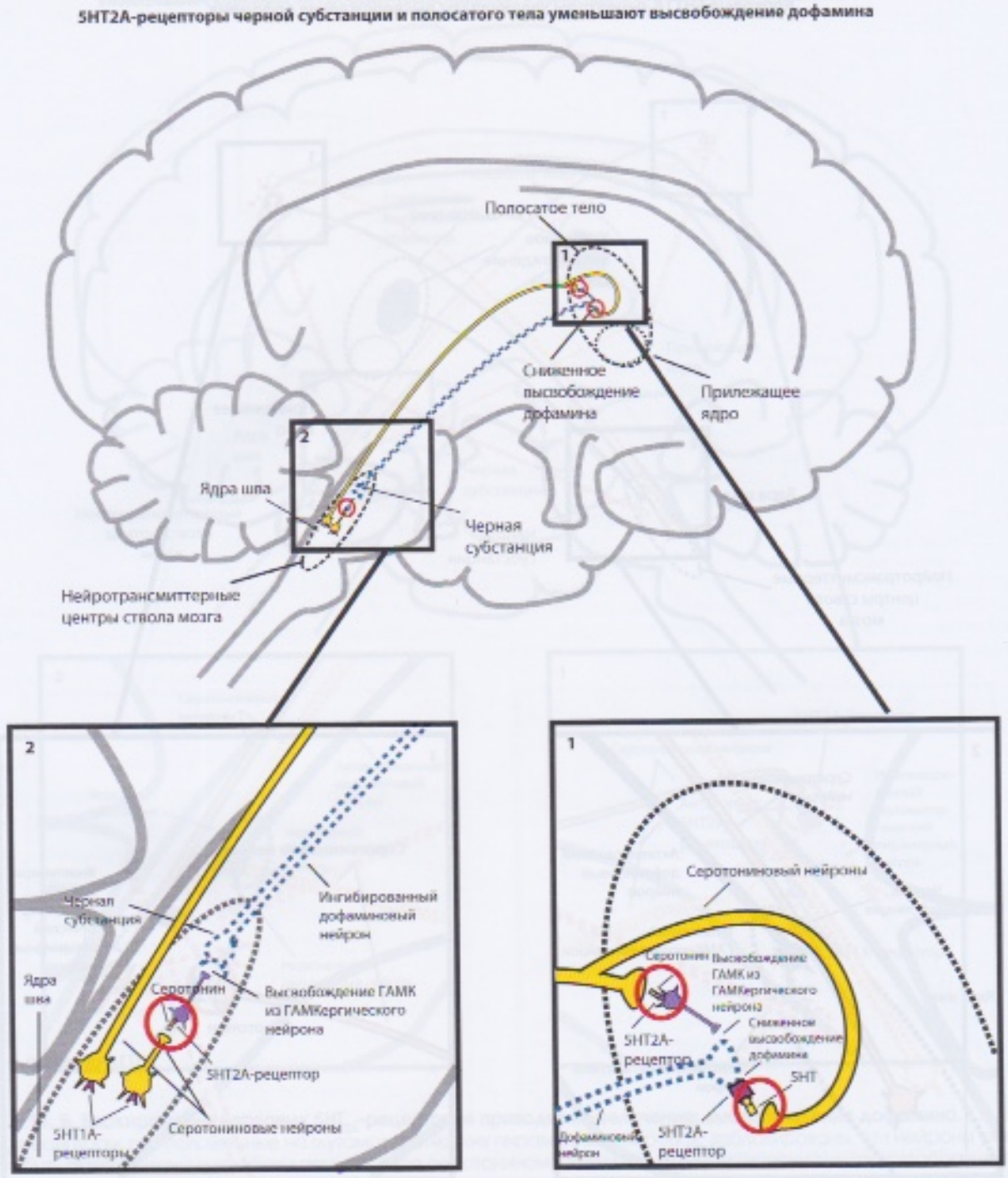


Рис. 5.16, А. Стимуляция $5HT_{2A}$-рецепторов черной субстанции и полосатого тела приводит к уменьшению высвобождения дофамина. (1) В полосатом теле отростки серотонинергических нейронов взаимодействуют с дофаминергическими нейронами как напрямую, образуя синапсы, так и через вставочные ГАМКергические нейроны. Серотонин связывается с $5HT_{2A}$-рецепторами, расположенными на ГАМКергическом нейроне, что приводит к высвобождению γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). А ГАМК в свою очередь уменьшает высвобождение дофамина (поэтому дофаминовый нейрон изображен пунктирной линией). Аналогичным образом уменьшается высвобождение дофамина, когда серотонин напрямую воздействует на $5HT_{2A}$-рецепторы дофаминового нейрона. (2) Серотонин также может подавлять высвобождение дофамина в полосатом теле, связываясь с $5HT_{2A}$-рецепторами в стволе мозга. Говоря конкретнее, серотонин, высвобождаемый в ядрах шва, связывается с $5HT_{2A}$-рецепторами, расположенными на вставочных ГАМКергических нейронах. Высвобождаемая ГАМК взаимодействует с дофаминергическими нейронами черной субстанции, подавляя высвобождение дофамина в полосатом теле (поэтому дофаминовый нейрон изображен пунктирной линией)

Блокирование 5HT2A-рецепторов черной субстанции и полосатого тела приводит к увеличению высвобождения дофамина

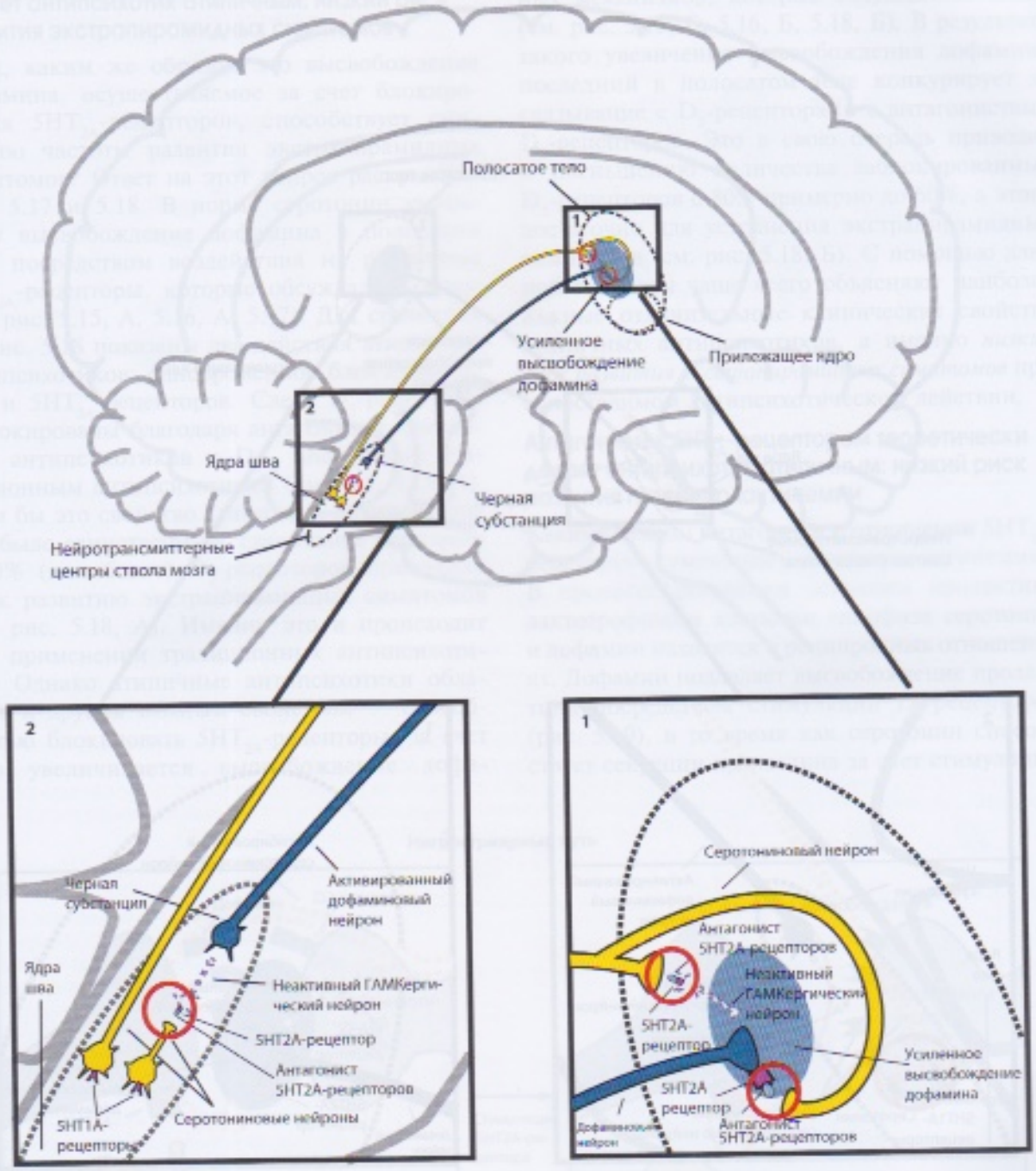


Рис. 5.16, Б. Блокирование $5HT_{2A}$-рецепторов черной субстанции и полосатого тела приводит к увеличению высвобождения дофамина. (1) Если $5HT_{2A}$-рецепторы, расположенные на ГАМКергических вставочных нейронах заблокированы, серотонин не может связываться с ними и вызывать высвобождение γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) (поэтому ГАМКергический нейрон изображен пунктирной линией). Таким образом, ГАМК не подавляет высвобождение дофамина. Точно так же блокирование $5HT_{2A}$-рецепторов непосредственно на дофаминергических нейронах полосатого тела предотвращает ингибирование высвобождения дофамина, что в итоге приводит к увеличению количества дофамина в полосатом теле. (2) В стволе мозга блокирование $5HT_{2A}$-рецепторов, расположенных на ГАМКергических вставочных нейронах, предотвращает высвобождение ГАМК и ее связывание с дофаминергическими нейронами в черной субстанции (поэтому ГАМКергический нейрон изображен пунктирной линией). Таким образом, дофамин беспрепятственно высвобождается в полосатом теле

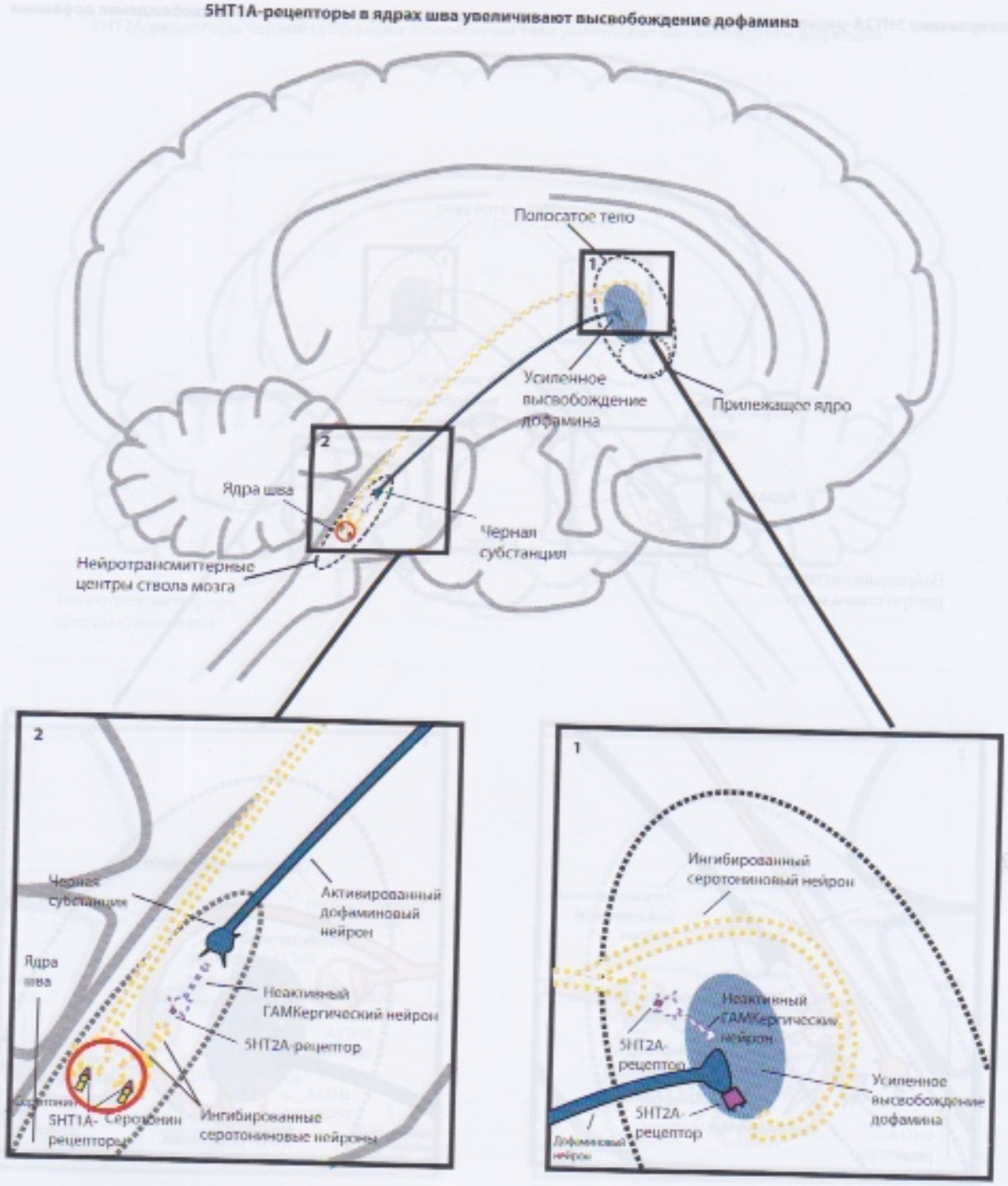


Рис. 5.16, В. Стимуляция $5HT_{1A}$-рецепторов в ядрах шва увеличивает высвобождение дофамина. Связывание серотонина с $5HT_{1A}$-рецепторами в ядрах шва подавляет высвобождение серотонина (поэтому серотониновые нейроны изображены пунктирной линией). (1) Уменьшение высвобождения серотонина в полосатом теле приводит к тому, что $5HT_{2A}$-рецепторы, расположенные на ГАМКергических и дофаминергических нейронах, не стимулируются. А это в свою очередь означает, что высвобождение дофамина не подавляется. (2) Аналогичным образом уменьшение высвобождения серотонина в стволе мозга приводит к тому, что $5HT_{2A}$-рецепторы, расположенные на вставочных ГАМКергических нейронах, не стимулируются, и, соответственно, высвобождения γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) не происходит (поэтому ГАМКергический нейрон изображен пунктирной линией). В результате дофамин беспрепятственно высвобождается в полосатом теле

Антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам теоретически делает антипсихотик атипичным: низкий риск развития экстрапирамидных симптомов

Итак, каким же образом это высвобождение дофамина, осуществляемое за счет блокирования $5HT_{2A}$-рецепторов, способствует снижению частоты развития экстрапирамидных симптомов? Ответ на этот вопрос раскрывают рис. 5.17 и 5.18. В норме серотонин уменьшает высвобождение дофамина в полосатом теле посредством воздействия на различные $5HT_{2A}$-рецепторы, которые обсуждались выше (см. рис. 5.15, А, 5.16, А, 5.17). Для сравнения на рис. 5.18 показаны два действия атипичных антипсихотиков: одновременное блокирование D_2- и $5HT_{2A}$-рецепторов. Слева D_2-рецепторы заблокированы благодаря антагонизму атипичных антипсихотиков к D_2-, аналогично традиционным антипсихотикам (см. рис. 5.18, А). Если бы это свойство атипичных антипсихотиков было единственным, связывание препарата с 80% (или более) D_2-рецепторов приводило бы к развитию экстрапирамидных симптомов (см. рис. 5.18, А). Именно это и происходит при применении традиционных антипсихотиков. Однако атипичные антипсихотики обладают и другим важным свойством — способностью блокировать $5HT_{2A}$-рецепторы, за счет чего увеличивается высвобождение дофамина в полосатом теле посредством различных механизмов, которые обсуждались выше (см. рис. 5.15, Б, 5.16, Б, 5.18, Б). В результате такого увеличения высвобождения дофамина последний в полосатом теле конкурирует за связывание с D_2-рецепторами с антагонистами D_2-рецепторов. Это в свою очередь приводит к уменьшению количества заблокированных D_2-рецепторов с 80% примерно до 60%, а этого достаточно для устранения экстрапирамидных симптомов (см. рис. 5.18, Б). С помощью данной гипотезы чаще всего объясняют наиболее важные отличительные клинические свойства атипичных антипсихотиков, а именно *низкий риск развития экстрапирамидных симптомов* при сопоставимом антипсихотическом действии.

Антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам теоретически делает антипсихотик атипичным: низкий риск развития гиперпролактинемии

Каким образом антагонизм в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов уменьшает гиперпролактинемию? В процессе регуляции секреции пролактина лактотрофными клетками гипофиза серотонин и дофамин находятся в реципрокных отношениях. Дофамин подавляет высвобождение пролактина посредством стимуляции D_2-рецепторов (рис. 5.19), в то время как серотонин способствует секреции пролактина за счет стимуляции

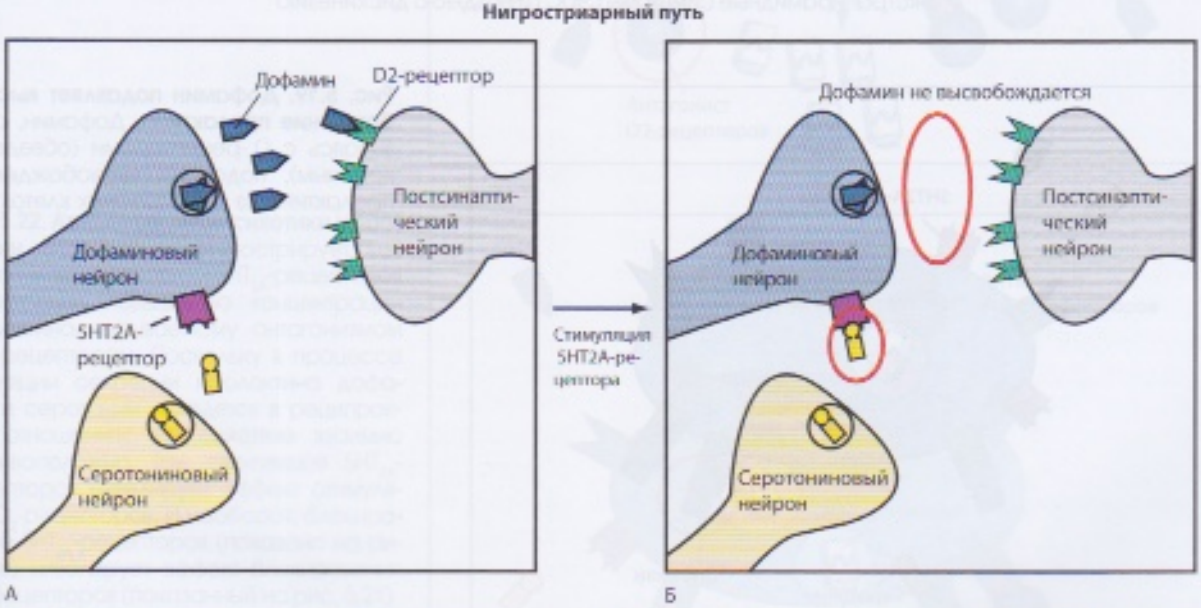


Рис. 5.17. Взаимодействие серотонина и дофамина в нигростриарном дофаминовом пути (увеличенное изображение окончаний аксонов в полосатом теле). В норме серотонин ингибирует высвобождение дофамина. (А) Дофамин свободно высвобождается, поскольку нет серотонина, подавляющего данный процесс. Серотонин не связан с $5HT_{2A}$-рецептором, расположенным на нигростриарном дофаминовом нейроне. (Б) Здесь высвобождение дофамина в нигростриарном пути ингибируется серотонином. Когда серотонин связывается с $5HT_{2A}$-рецептором, располагающемся на дофаминовом нейроне (обведен красным кружком внизу слева), высвобождение дофамина прекращается: можно увидеть, что в синапсе нет дофамина (обведен красным кружком вверху)

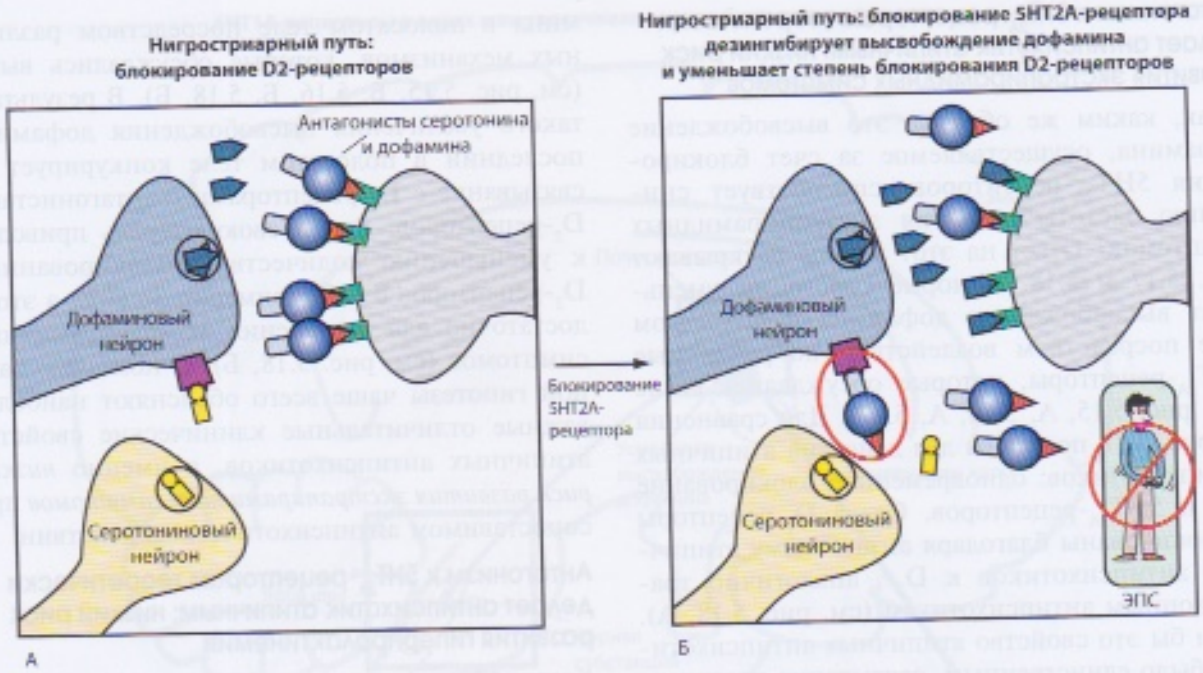


Рис. 5.18. Действие антагонистов серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов в нигростриарном пути. (А) Постсинаптические дофаминовые D_2-рецепторы в нигростриарном пути заблокированы антагонистом серотонина и дофамина. Этот рисунок иллюстрирует, что происходило бы, если бы блокирование D_2-рецепторов было бы единственным свойством атипичных антипсихотиков: препарат связывался бы только с постсинаптическими D_2-рецепторами и блокировал бы их. Для сравнения (Б) на рисунке показаны двойные свойства антагонистов серотонина и дофамина: и D_2-рецепторы, и $5HT_{2A}$-рецепторы заблокированы. Интересно, что второе свойство атипичных антипсихотиков — антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам — фактически противодействует первому — антагонизму к D_2-рецепторам. Это происходит, поскольку серотонин больше не может подавлять высвобождение дофамина, и, соответственно, дофамин высвобождается. По-другому это называется дезингибированием. Таким образом, блокирование $5HT_{2A}$-рецептора дезингибирует дофаминовый нейрон, позволяя дофамину высвобождаться. В результате дофамин может конкурировать с антагонистами серотонина и дофамина за связывание с D_2-рецепторами и устранять их ингибирование. За счет частичной разблокировки D_2-рецепторов, антагонисты серотонина и дофамина не вызывают вовсе либо вызывают менее выраженные экстрапирамидные симптомы (ЭПС) и позднюю дискинезию

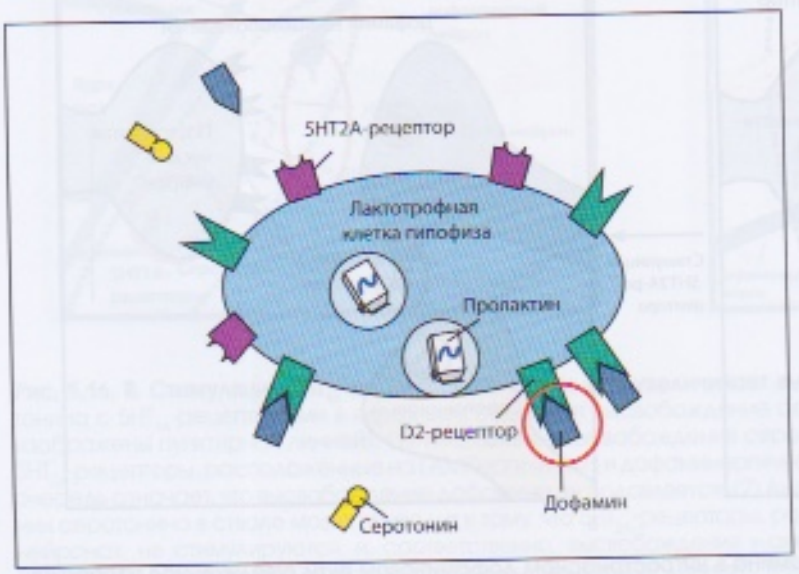


Рис. 5.19. Дофамин подавляет высвобождение пролактина. Дофамин, связываясь с D_2-рецепторами (обведено красным), подавляет высвобождение пролактина из лактотрофных клеток гипофиза

$5HT_{2A}$-рецепторов (рис. 5.20). Таким образом, если D_2-рецепторы заблокированы традиционным антипсихотиком, дофамин больше не может ингибировать высвобождение пролактина, поэтому концентрация последнего повышается (рис. 5.21). Однако при применении атипичных антипсихотиков одновременное блокирование $5HT_{2A}$-рецепторов приводит к тому,

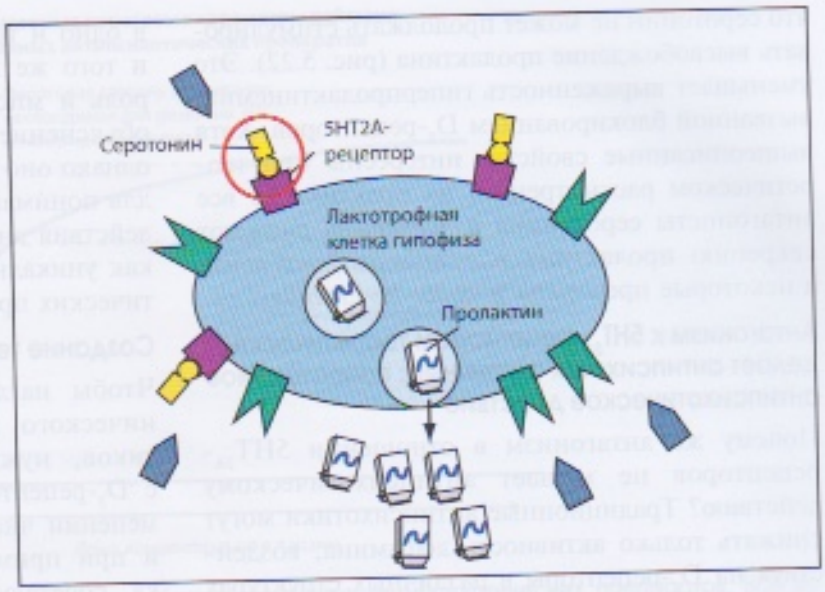


Рис. 5.20. Серотонин стимулирует высвобождение пролактина. Серотонин, связываясь с $5HT_{2A}$-рецепторами (обведено красным), стимулирует высвобождение пролактина из лактотрофных клеток гипофиза. Таким образом, в процессе регуляции высвобождения пролактина серотонин и дофамин находятся в реципрокных отношениях

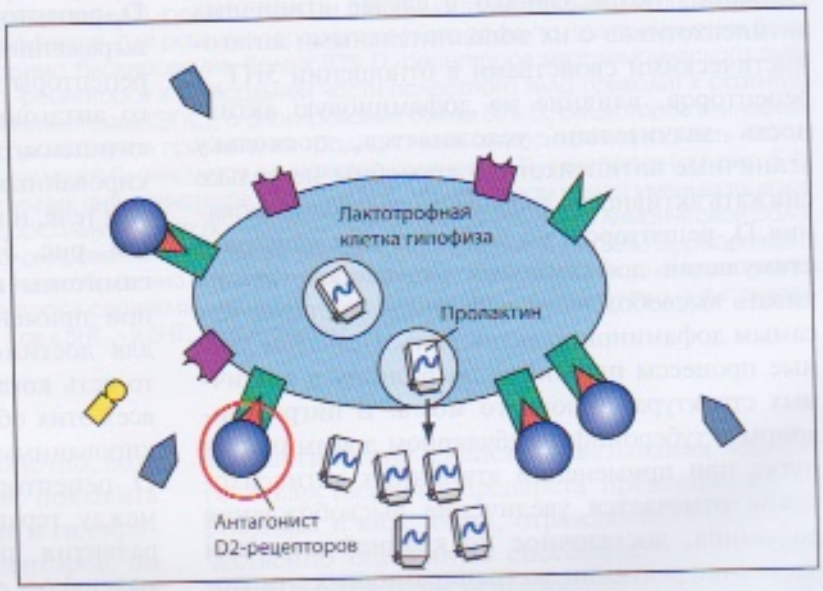


Рис. 5.21. Традиционные антипсихотики и пролактин. Традиционные антипсихотики являются антагонистами D_2-рецепторов, а это значит, что они препятствуют ингибирующему влиянию дофамина на секрецию пролактина лактотрофными клетками гипофиза. Таким образом, при применении традиционных антипсихотиков (обведено красным) концентрация пролактина повышается

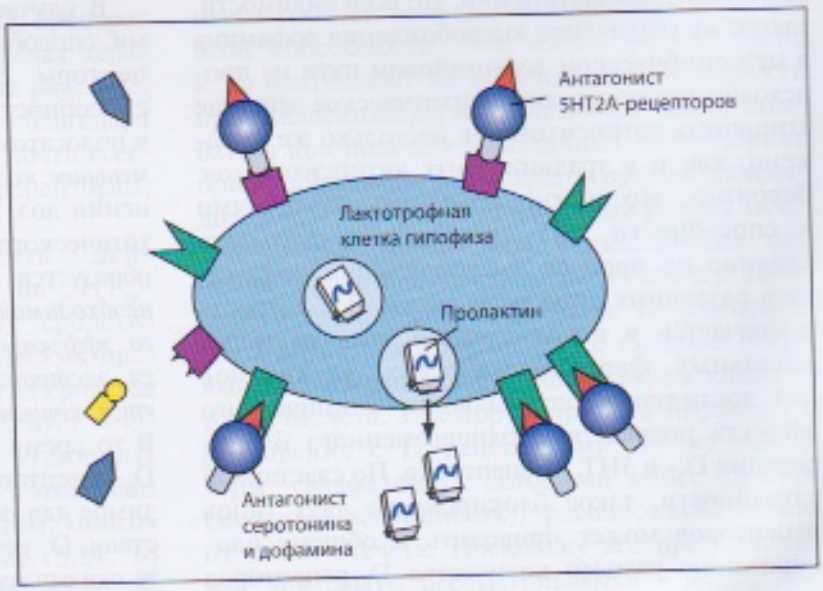


Рис. 5.22. Атипичные антипсихотики и пролактин. Этот рисунок иллюстрирует, как антагонизм в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов препятствует повышению концентрации пролактина, вызываемому антагонизмом к D_2-рецепторам. Поскольку в процессе регуляции секреции пролактина дофамин и серотонин находятся в реципрокных отношениях, их действие взаимно противоположно. Так, стимуляция $5HT_{2A}$-рецепторов нивелирует эффект стимуляции D_2-рецепторов. И наоборот: блокирование $5HT_{2A}$-рецепторов (показано на рисунке) нивелирует эффект блокирования D_2-рецепторов (показанный на рис. 5.21)

что серотонин не может продолжать стимулировать высвобождение пролактина (рис. 5.22). Это уменьшает выраженность гиперпролактинемии, вызванной блокированием D_2-рецепторов. Хотя вышеописанные свойства интересны при теоретическом рассмотрении, на практике не все антагонисты серотонина и дофамина снижают секрецию пролактина в одинаковой степени, а некоторые препараты и вовсе не снижают ее.

Антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам теоретически делает антипсихотик атипичным: сопоставимое антипсихотическое действие

Почему же антагонизм в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов не мешает антипсихотическому действию? Традиционные антипсихотики могут снижать только активность дофамина, воздействуя на D_2-рецепторы в различных структурах головного мозга. Однако в случае атипичных антипсихотиков с их дополнительными антагонистическими свойствами в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, влияние на дофаминовую активность значительно усложняется, поскольку атипичные антипсихотики способны не только снижать активность дофамина путем блокирования D_2-рецепторов, но также, за счет непрямой стимуляции дофаминовых рецепторов, увеличивать высвобождение дофамина, усиливая тем самым дофаминовую активность. При этом данные процессы протекают по-разному в различных структурах головного мозга. В нигростриарном и тубероинфундибулярном дофаминовых путях при применении атипичных антипсихотиков отмечается увеличение высвобождения дофамина, достаточное по крайней мере для частичной редукции экстрапирамидных симптомов и гиперпролактинемии. По всей видимости, такого же увеличения высвобождения дофамина в мезолимбическом дофаминовом пути не происходит, поскольку антипсихотическое действие атипичных антипсихотиков настолько же выражено, как и у традиционных антипсихотиков. Вероятно, это можно объяснить различиями в способности $5HT_{2A}$-рецепторов оказывать влияние на процесс высвобождения дофамина в различных структурах мозга. Вся хитрость заключается в использовании этих различий локальных фармакологических механизмов для достижения оптимального клинического эффекта посредством одновременного блокирования D_2- и $5HT_{2A}$-рецепторов. По счастливой случайности, такое блокирование двух типов рецепторов может приводить к общему блокированию разного количества D_2-рецепторов в различных областях одного и того же мозга в одно и то же время при применении одного и того же препарата! Разумеется, здесь играет роль и множество других факторов, и данное объяснение является слишком упрощенным, однако оно может послужить хорошим началом для понимания фармакологических механизмов действия антагонистов серотонина и дофамина как уникального класса атипичных антипсихотических препаратов.

Создание терапевтического окна

Чтобы нагляднее представить отличия клинического действия атипичных антипсихотиков, нужно сопоставить, что происходит с D_2-рецепторами в полосатом теле при применении чистого D_2-антагониста (см. рис. 5.4) и при применении атипичного антипсихотика, сочетающего в себе свойства антагониста D_2-рецепторов с сопоставимой или даже более выраженной способностью блокировать $5HT_{2A}$-рецепторы (рис. 5.23). При применении чистого антагониста D_2-рецепторов (традиционный антипсихотик) считается, что количество заблокированных D_2-рецепторов *одинаково* и в полосатом теле, и в лимбической области, и в гипофизе (см. рис. 5.4). Вот почему экстрапирамидные симптомы и гиперпролактинемия развиваются при применении *тех же доз*, которые нужны для достижения антипсихотического эффекта, то есть когда основная часть D_2-рецепторов во всех этих областях мозга заблокирована (заблокированными оказываются около 80% от всех D_2-рецепторов). Пространство для маневра между терапевтическим действием и порогом развития побочных эффектов чрезвычайно маленькое, если оно вообще есть (см. рис. 5.4).

В случае же с атипичными антипсихотиками, способность которых блокировать $5HT_{2A}$-рецепторы сопоставима или превосходит их способность к блокированию D_2-рецепторов, в полосатом теле оказывается заблокированным *меньшее количество* D_2-рецепторов при применении доз, достаточных для развития антипсихотического действия препарата. В результате образуется *терапевтическое окно между дозой, необходимой для развития антипсихотического эффекта, и дозой, при которой развиваются экстрапирамидные симптомы или повышается концентрация пролактина* (см. рис. 5.23). В то время как достигается блокирование 80% D_2-рецепторов в лимбических областях, необходимое для реализации антипсихотического действия, D_2-рецепторы в полосатом теле и гипофизе оказываются заблокированы приблизительно лишь на 60%, что ниже порога, необходимого

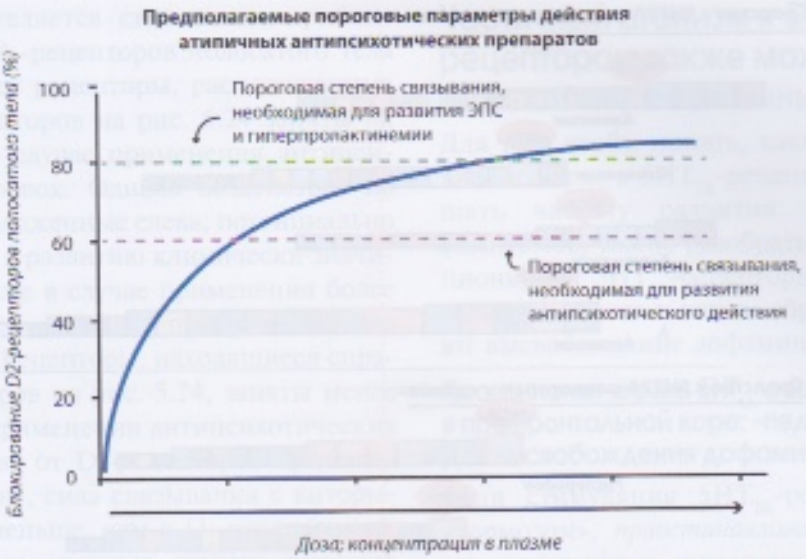


Рис. 5.23. Предполагаемые пороговые параметры действия атипичных антипсихотических препаратов. Все известные антипсихотики связываются с дофаминовыми D_2-рецепторами, и степенью этого связывания определяется развитие терапевтических и/или побочных эффектов. Для развития терапевтического эффекта при применении большинства атипичных антипсихотиков необходимо блокирование более 80% D_2-рецепторов мезолимбического пути, в то время как блокирование более 80% D_2-рецепторов в дорсальной части полосатого тела приводит к развитию побочных явлений в виде экстрапирамидных симптомов (ЭПС), а блокирование более 80% D_2-рецепторов в гипофизе вызывает гиперпролактинемию. Считается, что в случае применения традиционных антипсихотиков (то есть чистых антагонистов D_2-рецепторов) во всех областях мозга блокируется одинаковое количество D_2-рецепторов (см. рис. 5.4). Однако предполагается, что сродство атипичных антипсихотиков к $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторам может уменьшать количество заблокированных D_2-рецепторов в дорсальной части полосатого тела и гипофизе, но не в лимбической области. Таким образом, становится возможно блокирование значительного количества (вероятно, до 80%) D_2-рецепторов лимбической области в прилежащем ядре (не отображено на рисунке), в то время как в нигростриарном пути и гипофизе количество заблокированных D_2-рецепторов составляет лишь 60% вследствие сродства атипичных антипсихотиков к $5HT_{1A}$- и $5HT_{2A}$-рецепторам

для развития побочных эффектов. Конечно, дозу атипичного антипсихотика можно повысить настолько, что даже в полосатом теле и гипофизе будут заблокированы 80% D_2-рецепторов, но тогда препарат потеряет свои атипичные свойства. Таким образом, лекарственный препарат является атипичным, только в пределах терапевтического окна, изображенного на рис. 5.23. Это терапевтическое окно существует благодаря тому, что атипичные антипсихотики почти всегда имеют большее сродство к $5HT_{2A}$-рецепторам, чем к D_2-рецепторам.

Можно наглядно представить действие атипичных антипсихотиков на $5HT_{2A}$- и D_2-рецепторы, сопоставив силу сродства различных атипичных антипсихотических препаратов к $5HT_{2A}$-рецепторам с силой их сродства к D_2-рецепторам (рис. 5.24). Существует множество вариантов классификаций атипичных антипсихотиков, но для обсуждения в этой главе их удобнее всего разделить на 3 группы: «пины» (см. рис. 5.24, А), «доны» (см. рис. 5.24, Б) и «два пина и рип» (см. рис. 5.24, В). Фармакологические свойства связывания каждого лекарственного препарата представлены на рисунках в виде ячеек, отражающих полуколичественно оцененную способность к связыванию с различными рецепторами и упорядоченных в соответствии со степенью выраженности этой способности. Эти схемы умозрительны и не претендуют на количественную точность: представленные на них параметры могут колебаться при подсчете в различных лабораториях, при использовании препаратов разных производителей, а также при применении разных методов оценки. Кроме того, согласованные значения аффинности связывания подвергаются пересмотру с течением времени. Те рецепторы, связывание с которыми более сильное (более высокая аффинность), отображаются слева от точки отсчета, за которую принята аффинность связывания с D_2-рецепторами. Те же рецепторы, связывание с которыми менее сильное (меньшая аффинность), расположены справа от точки отсчета. Поскольку все представленные препараты рассматриваются в дозах, при

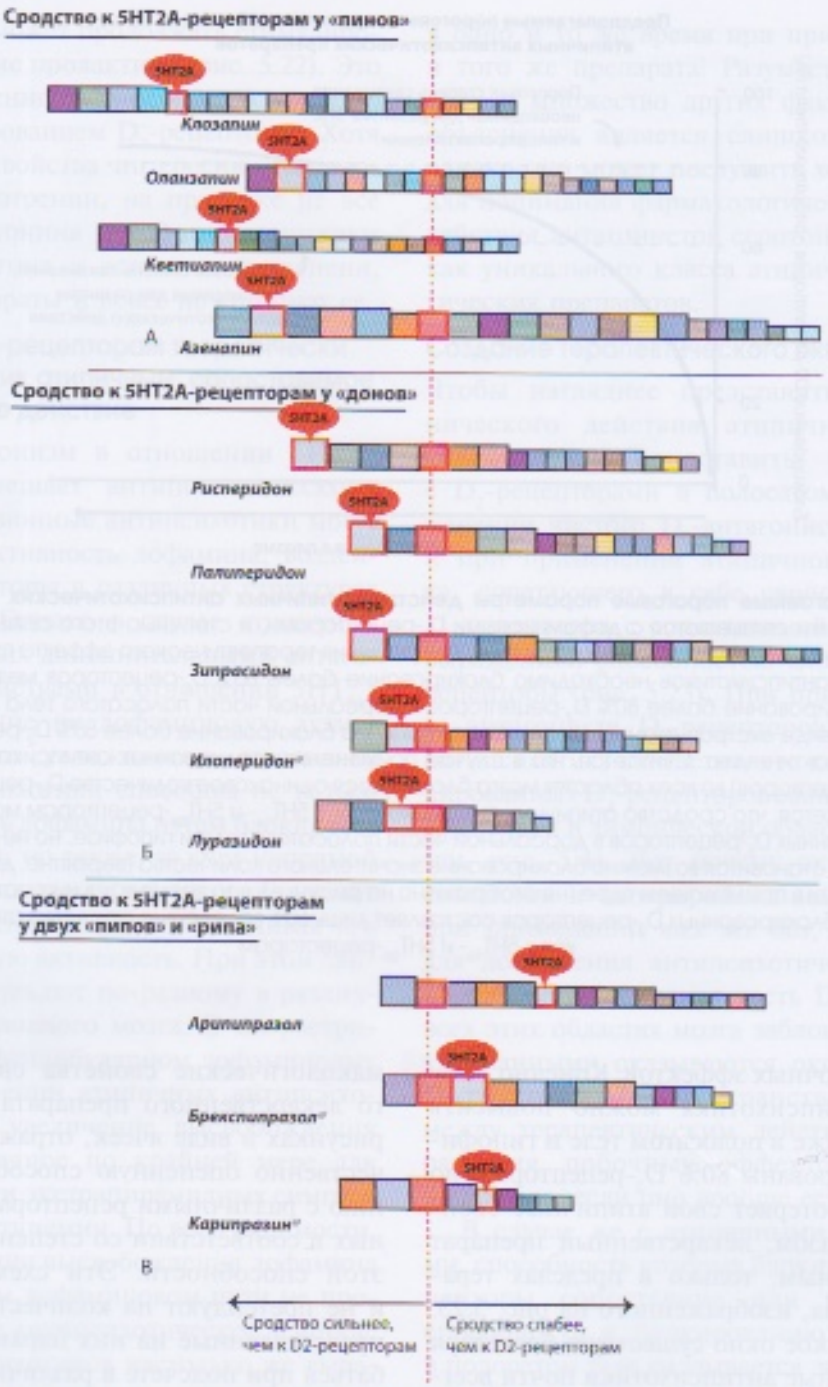


Рис. 5.24. Связывание атипичных антипсихотиков с $5HT_{2A}$-рецепторами. На этом рисунке представлена наглядная схема, отражающая профили связывания с рецепторами различных атипичных антипсихотиков (см. рис. 5.1). Каждая цветная ячейка отражает сродство к определенному рецептору, размер и расположение ячеек отражают силу связывания (то есть размер ячейки указывает на силу связывания относительно стандартной шкалы аффинностей связывания (K_i), в то время как положение ячейки характеризует величину силы связывания с данным типом рецепторов относительно связывания препарата с другими рецепторами). Вертикальная пунктирная линия проходит через ячейку, указывающую на связывание с дофаминовым D_2-рецептором. Слева от нее располагаются ячейки, указывающие на рецепторы, сила связывания с которыми у данного препарата более высока, чем с D_2-рецепторами. Справа от пунктирной линии расположены ячейки, указывающие на те рецепторы, сила связывания с которыми у данного препарата более низка, чем с D_2-рецепторами. Интересно, что сродство к D_2-рецепторам не является наиболее выраженным свойством ни у одного атипичного антипсихотика. (А) «Пины» (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин) имеют большее сродство к $5HT_{2A}$-рецепторам, чем к D_2-рецепторам. (Б) «Доны» (рисперидон, паліперидон, зипрасидон, илоперидон*, луразидон) также обладают более выраженным сродством к $5HT_{2A}$-рецепторам по сравнению с D_2-рецепторами либо демонстрируют одинаковую силу связывания с обоими типами рецепторов. (В) Арипипразол и карипразин* имеют бо́льшую силу связывания с D_2-рецепторами, чем с $5HT_{2A}$-рецепторами, в то время как брекспипразол* обладает одинаковым сродством к обоим этим типам рецепторов

которых осуществляется связывание приблизительно с 60% D_2-рецепторов полосатого тела (см. рис. 5.23), все рецепторы, расположенные слева от D_2-рецепторов на рис. 5.24 заняты на 60% или более в случае применения антипсихотических дозировок. Однако воздействие на рецепторы, расположенные слева, потенциально может приводить к развитию клинически значимых эффектов даже в случае применения более низких доз, чем те, которые применяются для лечения психоза. Рецепторы, находящиеся справа от D_2-рецепторов на рис. 5.24, заняты менее чем на 60% при применении антипсихотических дозировок. Справа от D_2-рецепторов представлены те рецепторы, сила связывания с которыми у препарата меньше, чем с D_2-рецепторами. Несмотря на более низкую степень сродства атипичных антипсихотиков к этим рецепторам по сравнению с D_2-рецепторами, воздействие на них потенциально может приводить к развитию клинически значимых эффектов. Причем чем правее расположены рецепторы в ряду и чем меньше применяемая доза лекарственного препарата (относительно антипсихотической), тем меньше степень их занятости.

Примечательно, что хоть и нет двух атипичных антипсихотиков с идентичным профилем связывания, нетрудно заметить, что у «пинов» (см. рис. 5.24, А) и «донов» (см. рис. 5.24, Б) на схеме $5HT_{2A}$-рецепторы всегда расположены левее D_2-рецепторов. Это преобладание сродства к $5HT_{2A}$-рецепторам над сродством к D_2-рецептором принято считать ключевым аспектом атипичности антипсихотиков, благодаря чему создается терапевтическое окно, в пределах которого возможна реализация антипсихотических свойств при теоретически низком риске развития экстрапирамидных симптомов и гиперпролактинемии. Обратите внимание, что в группе «двух пипов и рипа» $5HT_{2A}$-рецепторы находятся на схеме справа от D_2-рецепторов, что означает меньшее сродство к $5HT_{2A}$-рецепторам, чем к D_2-рецепторам (см. рис. 5.24, В). Тот факт, что два «пипа» и «рип» все же являются атипичными антипсихотиками, объясняется другими их свойствами, что будет объяснено ниже, в разделах о $5HT_{1A}$-рецепторах и частичном агонизме к D_2-рецепторам. Если атипичные свойства «пинов» и «донов» связаны с преобладанием их сродства к $5HT_{2A}$-рецепторам над сродством к D_2-рецепторам, то атипичные свойства «двух пипов и рипа» обусловлены их сродством к $5HT_{1A}$-рецепторам и частичным агонизмом к D_2-рецепторам.

Частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам также может делать антипсихотик атипичным

Для того чтобы понять, каким образом частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам может уменьшать частоту развития экстрапирамидных симптомов, важно разобраться с тем, как функционируют $5HT_{1A}$-рецепторы в разных областях головного мозга и каким образом они регулируют высвобождение дофамина в полосатом теле.

Постсинаптические $5HT_{1A}$-рецепторы в префронтальной коре: «педаль газа» для высвобождения дофамина в полосатом теле

Если стимуляция $5HT_{2A}$-рецепторов является «тормозом», *приостанавливающим* высвобождение дофамина в нижележащих структурах (см. рис. 5.15, А), а антагонисты $5HT_{2A}$-рецепторов «разрезают тормозной трос» и тем самым *повышают* высвобождение дофамина (см. рис. 5.15, Б), что же является «педалью газа» для высвобождения дофамина в нижележащих структурах полосатого тела? Это постсинаптические $5HT_{1A}$-рецепторы, располагающиеся на пирамидных нейронах коры (см. рис. 5.15, В, рамка 1). Предполагают, что стимуляция $5HT_{1A}$-рецепторов в коре *увеличивает высвобождение дофамина* в нижележащих структурах полосатого тела за счет уменьшения высвобождения глутамата в стволе мозга, в результате чего не происходит стимуляции высвобождения ГАМК, оказывающей ингибирующее воздействие на дофаминовые нейроны в этой области (см. рис. 5.15, В, рамка 2). Таким образом, высвобождение дофамина не подавляется, подобно тому, как это происходит при применении антагонистов $5HT_{2A}$-рецепторов. Теоретически, благодаря высвобождению дофамина в полосатом теле уменьшается частота развития экстрапирамидных симптомов.

Пресинаптические $5HT_{1A}$-рецепторы в ядрах шва также являются «педалью газа» для высвобождения дофамина в полосатом теле

$5HT_{1A}$-рецепторы в головном мозге могут быть не только постсинаптическими (см. рис. 5.15, В, 5.15, Б, 5.16, В), но и пресинаптическими. Последние располагаются на дендритах и телах серотониновых нейронов в ядрах шва среднего мозга (рис. 5.25, А). На самом деле $5HT_{1A}$-рецепторы являются единственным типом пресинаптических серотониновых рецепторов, располагающихся на соматодендритных участках серотониновых нейронов (см. рис. 5.25, А). При связывании серотонина с такими пресинаптическими соматодендритными $5HT_{1A}$-рецепторами

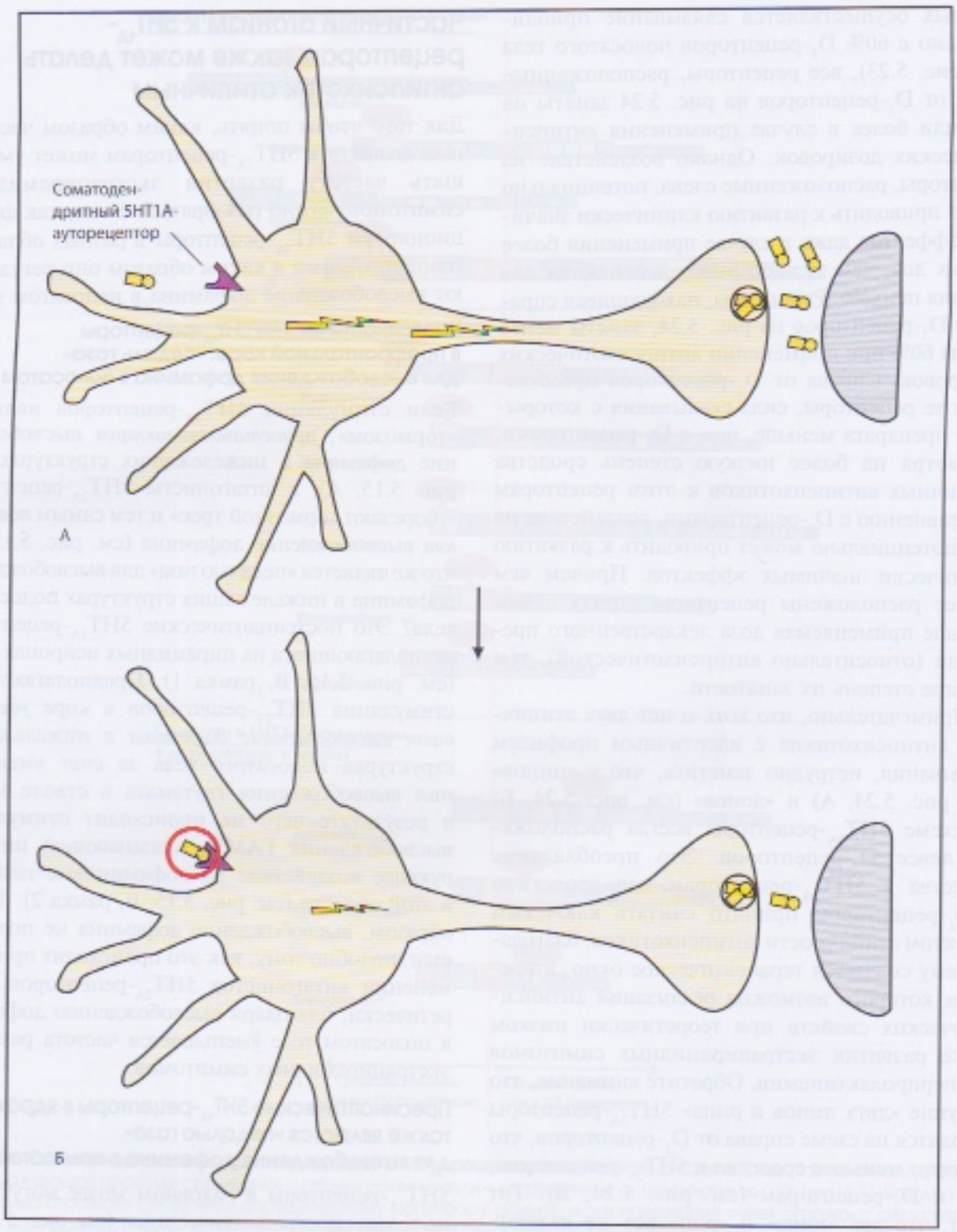


Рис. 5.25. $5HT_{1A}$-ауторецепторы. Пресинаптические $5HT_{1A}$-рецепторы являются ауторецепторами, расположенными на теле нейрона и дендритах, и поэтому они называются соматодендритными ауторецепторами (А). Когда серотонин связывается с этими $5HT_{1A}$-рецепторами, поток нервных импульсов в серотонинергическом нейроне ослабевает, что изображено на рисунке в виде снижения электрической активности и уменьшения количества высвобождаемого в синаптическую щель серотонина (справа) (Б)

происходит активация ауторецепторного механизма, в результате чего в серотониновом нейроне замедляется проведение нервного импульса и уменьшается высвобождение серотонина из окончания его аксона (рис. 5.25, Б). Уменьшение количества (down-регуляция) и десенсибилизация этих пресинаптических соматодендритных $5HT_{1A}$-ауторецепторов считаются важнейшими составляющими механизмов действия антидепрессантов, блокирующих обратный захват

серотонина, что будет подробнее обсуждаться в главе 7, посвященной антидепрессантам.

Когда серотонин связывается с пресинаптическим соматодендритным $5HT_{1A}$-ауторецептором, расположенным в ядре шва среднего мозга (см. рис. 5.15, В, рамка 2; рис. 5.16, В, рамка 2), серотониновые нейроны выключаются. Таким образом, серотониновые пути, идущие от ядер шва (см. рис. 5.16, В, рамка 2) к черной субстанции (см.рис. 5.16, В, рамка 2) и полосатому телу (см. рис. 5.15, В, рамка 1) оказываются выключенными в присутствии серотонина на пресинаптических $5HT_{1A}$-рецепторах. Вследствие этого серотонин не высвобождается из окончания аксона и не связывается с постсинаптическими $5HT_{2A}$-рецепторами нигростриарных нейронов, активация которых приводила бы к подавлению высвобождения дофамина в полосатом теле (см. рис. 5.16, А). Недостаточное высвобождение серотонина вследствие стимуляции пресинаптических $5HT_{1A}$-рецепторов, позволяет нигростриарным дофаминовым нейронам оставаться активными и высвобождать дофамин в полосатом теле (см. рис. 5.16, В). Пре- и постсинаптические $5HT_{1A}$-рецепторы оказывают совместное действие, увеличивая высвобождение дофамина в полосатом теле, и теоретически их стимуляция некоторыми атипичными антипсихотиками способна снижать частоту развития экстрапирамидных симптомов.

Некоторые (но не все) атипичные антипсихотики обладают выраженными свойствами частичного агонизма к $5HT_{1A}$-рецепторам (рис. 5.26). В частности, «два пипа и рип» — арипипразол и экспериментальные препараты брексипипразол® и карипразин® (на момент издания перевода данной книги на русский язык оба препарата уже зарегистрированы в США. — *Примеч. ред.*) — обладают свойствами частичных агонистов $5HT_{1A}$-рецепторов, при этом данные свойства не только выражены в большей степени, чем их антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам, но и сопоставимы с их антагонизмом к D_2-рецепторам (см. рис. 5.26, В). Атипичные свойства этих трех препаратов также могут быть объяснены антагонизмом к $5HT_{2A}$-рецепторам (см. рис. 5.26, В), однако низкая частота развития экстрапирамидных симптомов при применении этих препаратов, скорее всего, в большей степени обусловлена мощным частичным агонизмом к $5HT_{1A}$-рецепторам. Помимо этого, обратите внимание, что потенциально клинически значимые свойства частичного агонизма к $5HT_{1A}$-рецепторам демонстрируют некоторые «пины» (в особенности клозапин и кветиапин) (см. рис. 5.26, А) и некоторые «доны» (особенно луразидон, илоперидон® и зипрасидон) (рис. 5.26, Б). Данные свойства связывания отображены на схеме слева от антагонизма к D_2-рецепторам, следовательно, они более выражены и, вероятно, клинически более значимы при применении антипсихотических дозировок препаратов.

Максимального высвобождения дофамина в полосатом теле и наименьшей выраженности экстрапирамидных симптомов можно добиться, убрав «ногу с педали тормоза и нажав на педаль газа». Если сравнить блокирование $5HT_{2A}$-рецепторов с устранением ноги с педали тормоза, а стимуляцию $5HT_{1A}$-рецепторов — с нажатием на педаль газа, становится понятно, почему эти два механизма, приводящие к высвобождению дофамина в полосатом теле, могут взаимно дополнять друг друга. Также этим, вероятно, можно объяснять, почему атипичные антипсихотики с сильным антагонизмом к $5HT_{2A}$-рецепторам (см. рис. 5.24), выраженным агонизмом/частичным агонизмом к $5HT_{1A}$-рецепторам (см. рис. 5.26) либо с сочетанием этих свойств, редко приводят к развитию экстрапирамидных симптомов. Иначе говоря, два этих фармакологических свойства, взятые как по отдельности, так и в сочетании друг с другом, вносят свой вклад в атипичность клинических профилей отдельных атипичных антипсихотических препаратов.

Частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов проявляют не только некоторые атипичные антипсихотики (см. рис. 5.26). Данным свойством обладают также различные препараты с подтвержденным и предполагаемым антидепрессивным действием, от вилазодона® до буспирона [используются для аугментации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)]. Кроме того, существуют экспериментальные препараты, проявляющие селективный или смешанный частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов (например, вортиоксетин) (на момент издания перевода данной книги на русский язык вортиоксетин уже зарегистрирован в США и РФ. — *Примеч. ред.*). Отсюда появилось предположение, что клинически доказанные антидепрессивные свойства некоторых атипичных антипсихотиков (кветиапин, арипипразол) могут быть объяснены именно частичным агонизмом к $5HT_{1A}$-рецепторам, а также, что потенциально антидепрессивным действием могут обладать и другие препараты из группы атипичных антипсихотиков, обладающие свойством

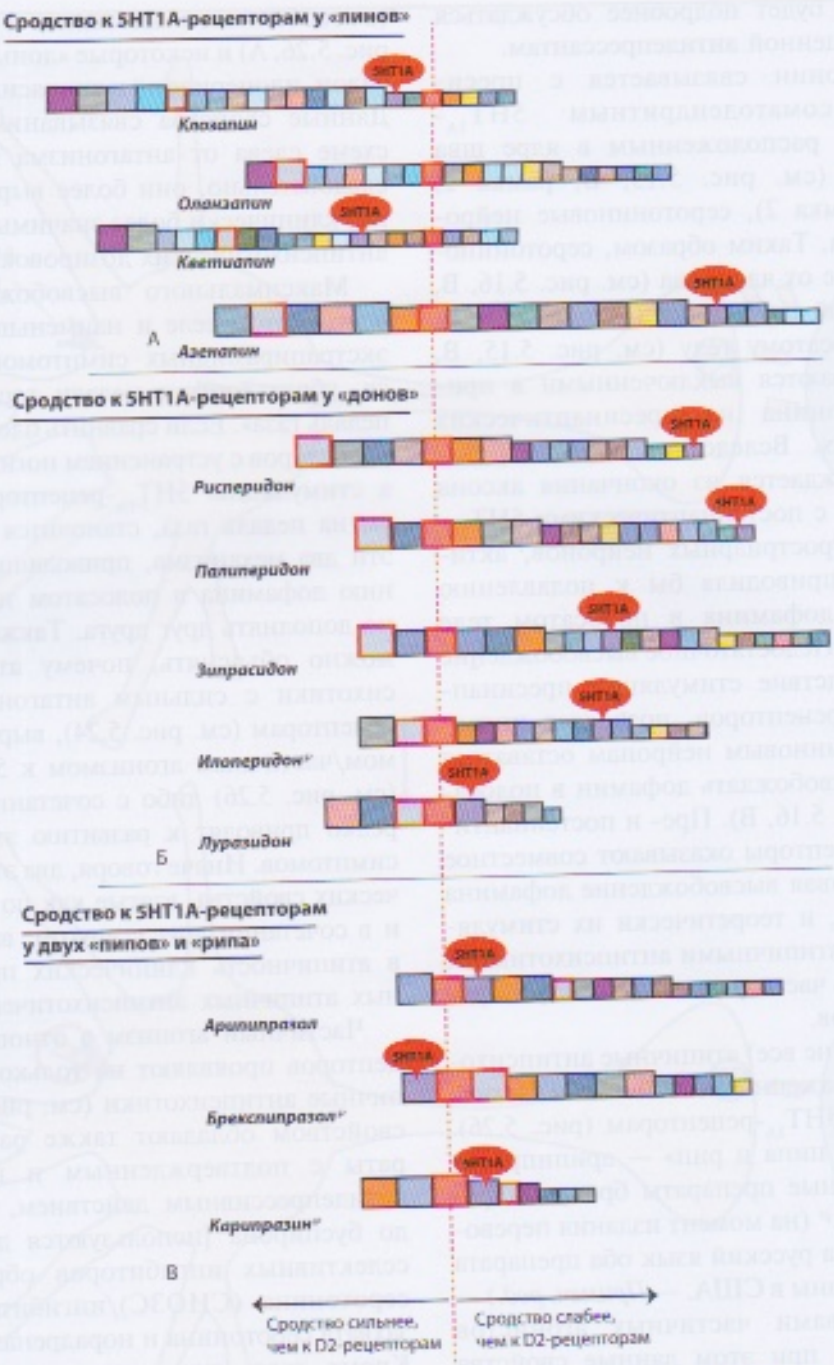


Рис. 5.26. Связывание атипичных антипсихотиков с $5HT_{1A}$-рецепторами. На этом рисунке представлена наглядная схема, отражающая профили связывания с рецепторами различных атипичных антипсихотиков (см. рис. 5.1). (А) У клозапина и кветиапина сродство к $5HT_{1A}$-рецепторам более выражено, чем сродство к D_2-рецепторам, в то время как у азенапина степень сродства к $5HT_{1A}$-рецепторам меньше, а оланзапин и вовсе не связывается с ними. (Б) Все «доны» (рисперидон, палиперидон, зипрасидон, илоперидон*, луразидон) имеют меньшее сродство к $5HT_{1A}$-рецепторам, чем к D_2-рецепторам. (В) Арипипразол, брекспипразол* и карипразин* имеют схожие аффинности связывания как с D_2-рецепторами, так и с $5HT_{1A}$-рецепторами. Сродство к $5HT_{1A}$-рецепторам является наиболее выраженным фармакологическим свойством брекспипразола*

частичного агонизма к $5HT_{1A}$-рецепторам (такие как брекспипразол*, карипразин*, луразидон, илоперидон* и другие). Механизм, посредством которого частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам проявляется антидепрессивным действием, неизвестен, однако он может быть связан с высвобождением дофамина и норадреналина в префронтальной коре или с потенциацией влияния ингибитора обратного захвата серотонина на концентрацию серотонина.

$5HT_{1B/D}$-рецепторы

Пресинаптические серотониновые рецепторы являются ауторецепторами, при связывании серотонина с ними уменьшается дальнейшее высвобождение серотонина и ослабляется поток нервных импульсов. Выше обсуждались пресинаптические $5HT_{1A}$-рецепторы, располагающиеся на соматодендритных участках серотонинового нейрона (см. рис. 5.25). Однако существует и другой тип пресинаптических серотониновых рецепторов, которые локализуются на окончаниях аксонов (рис. 5.27). Когда серотонин

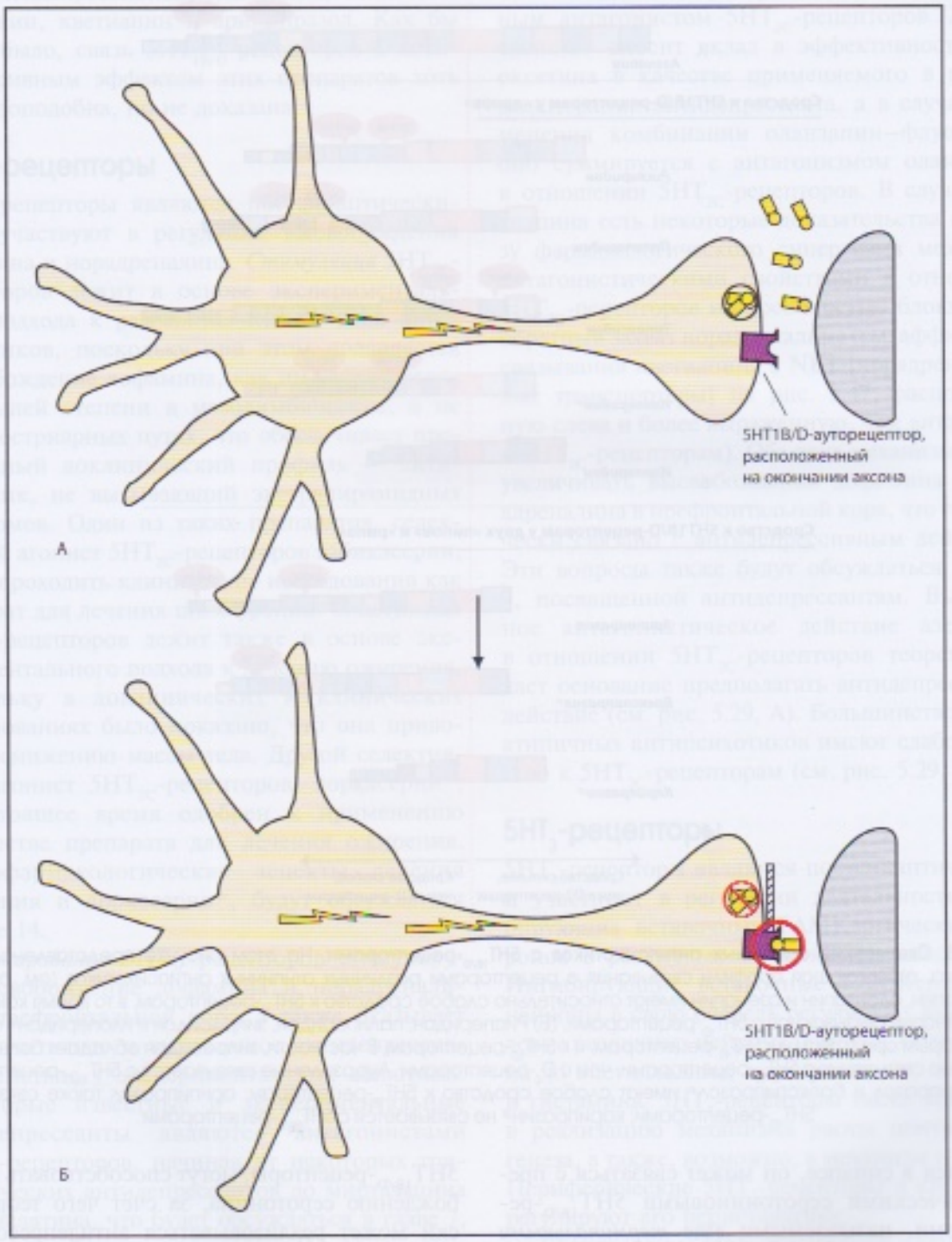


Рис. 5.27. $5HT_{1B/D}$-ауторецепторы. Пресинаптические $5HT_{1B/D}$-рецепторы являются ауторецепторами, расположенными на пресинаптическом окончании аксона. Их функция заключается в обнаружении серотонина в синаптической щели и блокировании дальнейшего его высвобождения. Когда серотонин накапливается в синапсе (А), он может связываться с ауторецептором, который блокирует дальнейшее его высвобождение (Б)

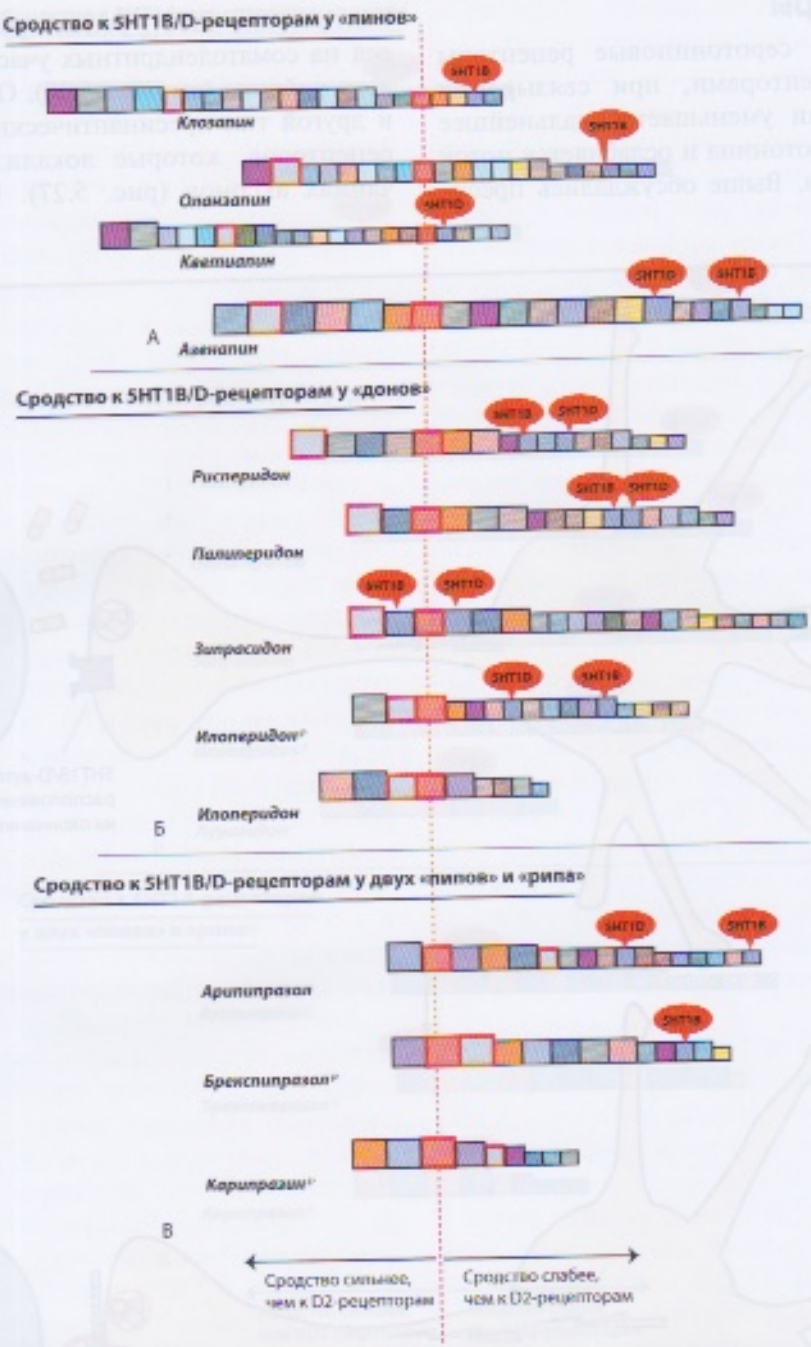


Рис. 5.28. Связывание атипичных антипсихотиков с $5HT_{1B/D}$-рецепторами. На этом рисунке представлена наглядная схема, отражающая профили связывания с рецепторами различных атипичных антипсихотиков (см. рис. 5.1). (А) Клозапин, оланзапин и азенапин имеют относительно слабое сродство к $5HT_{1B}$-рецепторам, в то время как кветиапин и азенапин связываются с $5HT_{1D}$-рецепторами. (Б) Рисперидон, паліперидон, зипрасидон и илоперидон* обладают некоторым сродством и к $5HT_{1B}$-рецепторам, и к $5HT_{1D}$-рецепторам. В частности, зипрасидон обладает большей аффинностью связывания с $5HT_{1D}$-рецепторами, чем с D_2-рецепторами. Луразидон не связывается с $5HT_{1B/D}$-рецепторами. (В) Арипипразол и брекспипразол* имеют слабое сродство к $5HT_{1B}$-рецепторам; арипипразол также связывается $5HT_{1D}$-рецепторами; карипразин* не связывается с $5HT_{1B/D}$-рецепторами

находится в синапсе, он может связаться с пресинаптическими серотониновыми $5HT_{1B/D}$-рецепторами, называемыми еще *терминальными ауторецепторами* (рис. 5.27). При связывании с ними серотонина происходит блокирование его высвобождения (см. рис. 5.27, Б). Поэтому те лекарственные препараты, которые блокируют $5HT_{1B/D}$-рецепторы, могут способствовать высвобождению серотонина, за счет чего теоретически может реализовываться антидепрессивный эффект, как в случае экспериментального препарата вортиоксетина, который будет обсуждаться в главе 7. Среди атипичных антипсихотиков только илоперидон*, зипрасидон (рис. 5.28, Б)

и азенапин (см. рис. 5.28, А), еще не доказавшие свое антидепрессивное действие, обладают сродством к $5HT_{1B/D}$-рецепторам, которое более выражено или сопоставимо со сродством к D_2-рецепторам, хотя многие другие препараты обладают слабым сродством к этим рецепторам (см. рис. 5.28), включая препараты с доказанным антидепрессивным действием, такие как оланзапин, кветиапин и арипипразол. Как бы то ни было, связь $5HT_{1B/D}$-рецепторов с антидепрессивным эффектом этих препаратов хоть и правдоподобна, но не доказана.

$5HT_{2C}$-рецепторы

$5HT_{2C}$-рецепторы являются постсинаптическими и участвуют в регуляции высвобождения дофамина и норадреналина. *Стимуляция* $5HT_{2C}$-рецепторов лежит в основе экспериментального подхода к разработке нового типа антипсихотиков, поскольку при этом подавляется высвобождение дофамина, как ни удивительно, в большей степени в мезолимбических, а не в нигростриарных путях, что обеспечивает превосходный доклинический профиль — антипсихотик, не вызывающий экстрапирамидных симптомов. Один из таких препаратов, селективный агонист $5HT_{2C}$-рецепторов вабикасерин, начал проходить клинические исследования как препарат для лечения шизофрении. *Стимуляция* $5HT_{2C}$-рецепторов лежит также в основе экспериментального подхода к лечению ожирения, поскольку в доклинических и клинических исследованиях было показано, что она приводит к снижению массы тела. Другой селективный агонист $5HT_{2C}$-рецепторов, лоркасерин®, в настоящее время одобрен к применению в качестве препарата для лечения ожирения. Психофармакологические аспекты лечения ожирения и лоркасерин®, будут обсуждаться в главе 14.

Блокирование $5HT_{2C}$-рецепторов стимулирует высвобождение дофамина и норадреналина в префронтальной коре, а также оказывает прокогнитивное и выраженное антидепрессивное действие у экспериментальных животных. Некоторые известные и экспериментальные антидепрессанты являются антагонистами $5HT_{2C}$-рецепторов, начиная от некоторых трициклических антидепрессантов до миртазапина и агомелатина, что будет обсуждаться в главе 7, посвященной антидепрессантам. Некоторые атипичные антипсихотики обладают выраженными антагонистическими свойствами в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов, особенно «пины», включая препараты с известным антидепрессивным действием: кветиапин и оланзапин (рис. 5.29, А). Оланзапин часто применяется в сочетании с флуоксетином для усиления антидепрессивного эффекта оланзапина при терапевтически резистентной и биполярной депрессиях. Флуоксетин — это не только хорошо известный СИОЗС. Данный препарат также является мощным антагонистом $5HT_{2C}$-рецепторов. Данное свойство вносит вклад в эффективность флуоксетина в качестве применяемого в режиме монотерапии антидепрессанта, а в случае применения комбинации оланзапин–флуоксетин оно суммируется с антагонизмом оланзапина в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов. В случае кветиапина есть некоторые доказательства в пользу фармакологического синергизма между его антагонистическими свойствами в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов и способностью блокировать обратный захват норадреналина (см. аффинность связывания кветиапина с NET [норадреналиновые транспортёры] на рис. 5.47, расположенную слева и более выраженную, чем антагонизм к $5HT_{2C}$-рецепторам). Оба этих механизма могут увеличивать высвобождение дофамина и норадреналина в префронтальной коре, что теоретически связано с антидепрессивным действием. Эти вопросы также будут обсуждаться в главе 7, посвященной антидепрессантам. Выраженное антагонистическое действие азенапина в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов теоретически дает основание предполагать антидепрессивное действие (см. рис. 5.29, А). Большинство других атипичных антипсихотиков имеют слабое сродство к $5HT_{2C}$-рецепторам (см. рис. 5.29, Б и В).

$5HT_3$-рецепторы

$5HT_3$-рецепторы являются постсинаптическими и участвуют в регуляции деятельности ингибирующих вставочных ГАМКергических нейронов в различных областях головного мозга. Ингибирующие вставочные ГАМКергические нейроны в свою очередь регулируют высвобождение различных нейромедиаторов, от серотонина до ацетилхолина, норадреналина, дофамина и гистамина. $5HT_3$-рецепторы также вовлечены в реализацию механизма рвоты центрального генеза, а также, возможно, в механизм тошноты. Периферические $5HT_3$-рецепторы в кишечнике регулируют его перистальтику.

Блокирование $5HT_3$-рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне ствола мозга является устоявшимся подходом к снижению выраженности симптомов тошноты и рвоты, вызывае-

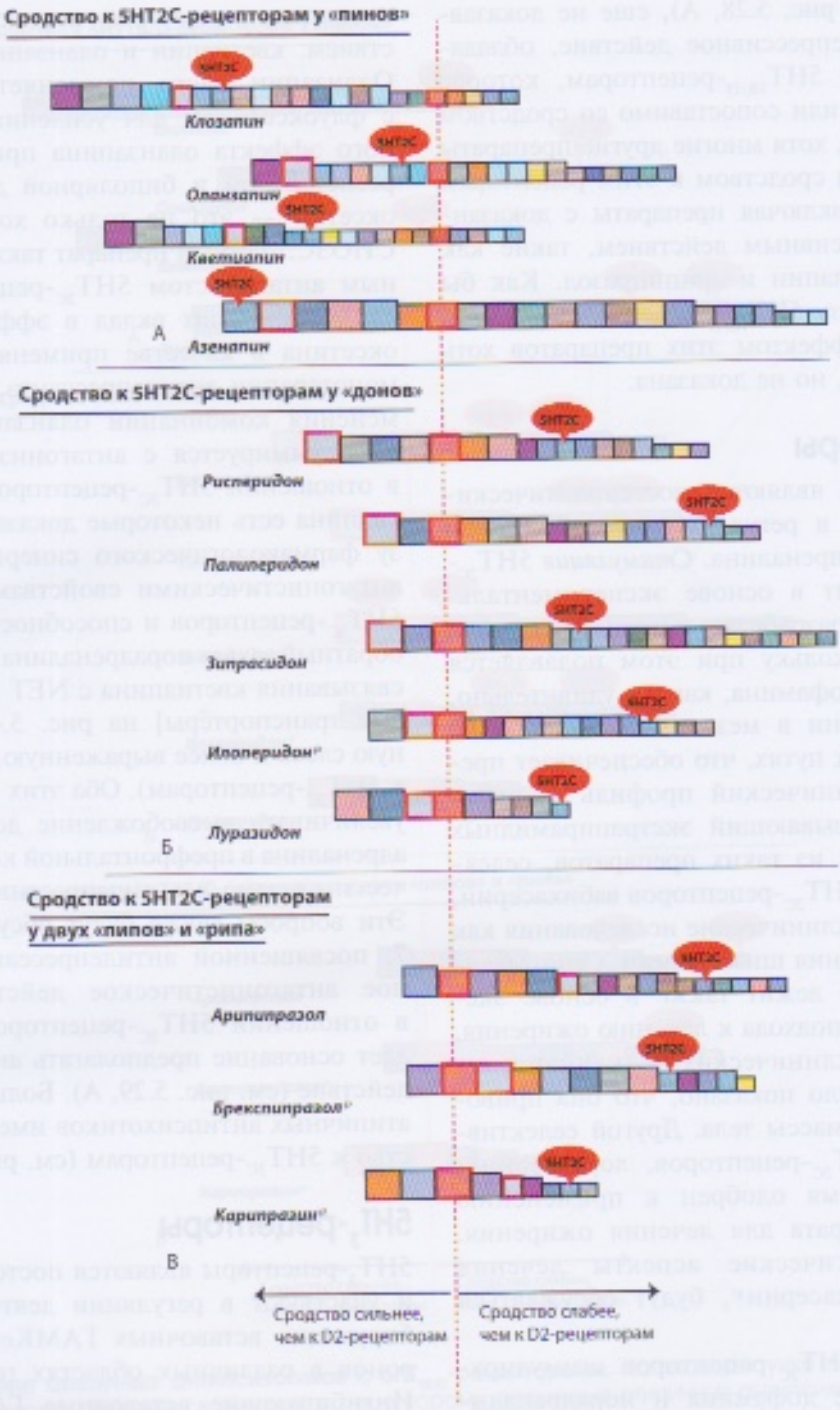


Рис. 5.29. Связывание атипичных антипсихотиков с $5HT_{2C}$-рецепторами. На этом рисунке представлена наглядная схема, отражающая профили связывания с рецепторами различных атипичных антипсихотиков (см. рис. 5.1). (А) Все «пины» (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин) имеют большее сродство к $5HT_{2C}$-рецепторам, чем к D_2-рецепторам. (Б) Все «доны» (рисперидон, палиперидон, зипрасидон, илоперидон*, луразидон) имеют определенное сродство к $5HT_{2C}$-рецепторам, но оно не превосходит сродство к D_2-рецепторам ни у одного препарата. (В) Арипипразол, брекспипразол* и карипразин* обладают относительно слабой аффинностью связывания с $5HT_{2C}$-рецепторами

мых химиотерапией при злокачественных новообразованиях. Блокирование $5HT_3$-рецепторов, расположенных на вставочных ГАМКергических нейронах, увеличивает высвобождение серотонина, дофамина, норадреналина, ацетилхолина и гистамина в коре и тем самым представляет собой новый подход к созданию препаратов, обладающих антидепрессивным и прокогнитивным действиями. Антидепрессант с доказанной эффективностью миртазапин и экспериментальный препарат вортиоксетин являются сильными антагонистами $5HT_3$-рецепторов, что может

коррелировать с антидепрессивным действием этих препаратов в сочетании с ингибированием обратного захвата серотонина, норадреналина и/или дофамина. Связь антидепрессивного действия с $5HT_3$-рецепторами, а также с другими видами серотониновых рецепторов будет обсуждаться в главе 7, посвященной антидепрессантам. Среди атипичных антипсихотиков только клозапин имеет сродство к $5HT_3$-рецепторам, сопоставимое с таковым в отношении D_2-рецепторов, а остальные препараты имеют очень слабое сродство к $5HT_3$-рецепторам или вовсе не связываются с ними. Таким образом, антагонизм к $5HT_3$-рецепторам не оказывает существенного влияния на профиль клинических эффектов атипичных антипсихотиков.

$5HT_6$-рецепторы

$5HT_6$-рецепторы являются постсинаптическими и могут играть ключевую роль в регуляции высвобождения ацетилхолина и в когнитивных процессах. Блокирование этих рецепторов улучшает обучение и память у экспериментальных животных. Антагонисты $5HT_6$-рецепторов рассматриваются в качестве новых прокогнитивных препаратов, применяемых для лечения когнитивных симптомов шизофрении при сочетанном назначении с атипичными антипсихотиками. Некоторые атипичные антипсихотики являются сильными антагонистами $5HT_6$-рецепторов (клозапин, оланзапин, азенапин), если сопоставлять это их свойство со степенью сродства к D_2-рецепторам (рис. 5.30, А). Другие препараты данной группы обладают средней или слабой степенью сродства к $5HT_6$-рецепторам по сравнению с таковой к D_2-рецепторами (кветиапин, зипрасидон, илоперидон[P], арипипразол, брексипипразол[P]) (см. рис. 5.30, А, Б, В). Однако остается невыясненным, каким образом данное свойство влияет на клинические профили перечисленных атипичных антипсихотиков.

$5HT_7$-рецепторы

$5HT_7$-рецепторы являются постсинаптическими и играют важную роль в регуляции высвобождения серотонина. При их блокировании устраняется ингибирующее влияние на высвобождение серотонина, особенно при сочетании антагонизма к $5HT_7$-рецепторам с ингибированием обратного захвата серотонина. Этот аспект еще будет обсуждаться подробнее в данной главе, а также в главе 7, посвященной антидепрессантам. Предполагают, что новые селективные антагонисты $5HT_7$-рецепторов являются регуляторами циркадных ритмов, сна и настроения у экспериментальных животных. Некоторые антидепрессанты с доказанной эффективностью имеют по крайней мере среднюю степень сродства к $5HT_7$-рецепторам и являются их антагонистами, включая такие препараты, как амоксапин[P], дезипрамин, имипрамин, миансерин, флуоксетин и экспериментальный антидепрессант вортиоксетин. Некоторые из «пинов» и «донов» обладают выраженными антагонистическими свойствами в отношении $5HT_7$-рецепторов по сравнению с их сродством к D_2-рецепторам (левее D_2-рецепторов у клозапина, кветиапина и азенапина на рис. 5.30, А, а также у рисперидона, палиперидона и луразидона на рис. 5.30, Б). Остальные «пины» и «доны», а также «два пипа и рип» обладают умеренно выраженным сродством к этим рецепторам (правее D_2-рецепторов на рис. 5.30, А, Б, В), что также потенциально может оказаться клинически значимым.

Возможно, хотя на настоящий момент это не доказано, что антагонизм в отношении $5HT_7$-рецепторов может вносить вклад в известную антидепрессивную активность кветиапина, особенно при комбинированном назначении данного препарата с СИОЗС/ИОЗСН, а также в сочетании с другими возможными механизмами его антидепрессивного действия, которые обсуждались выше (ингибирование норадреналиновых транспортёров, антагонизм к $5H_{2C}$-рецепторам и частичный агонизм к $5HT_{1A}$-арецепторам). Также возможно, но пока не доказано, что антагонизм к $5HT_7$-рецепторам вносит вклад в известную антидепрессивную активность арипипразола, особенно при комбинированном назначении данного препарата с СИОЗС/ИОЗСН, а также в сочетании со свойственным ему частичным агонизмом к $5HT_{1A}$-рецепторам. На основании этой информации можно предположить, что луразидон, азенапин, брексипипразол[P] и другие препараты потенциально могут обладать антидепрессивным эффектом при назначении их пациентам с монополярным большим депрессивным расстройством, особенно в сочетании с СИОЗС/ИОЗСН, однако для внедрения данного подхода в клиническую практику необходимо проведение большего количества клинических исследований. Недавно полученные данные подтвердили антидепрессивный эффект луразидона при биполярной депрессии.

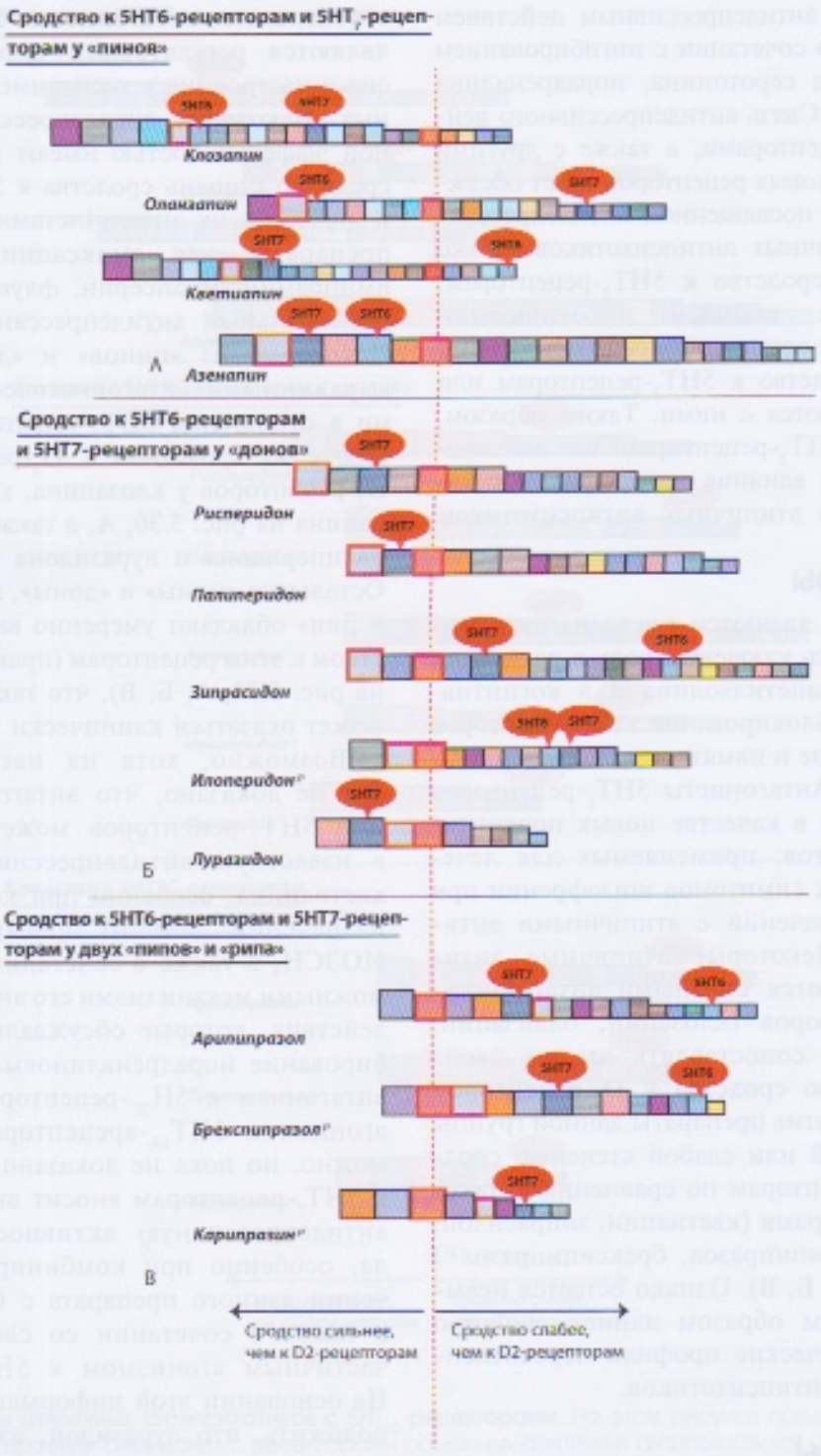


Рис. 5.30. Связывание атипичных антипсихотиков с $5HT_6$-рецепторами и $5HT_7$-рецепторами. На этом рисунке представлена наглядная схема, отражающая профили связывания с рецепторами различных атипичных антипсихотиков (см. рис. 5.1). (А) Клозапин, оланзапин и азенапин обладают более сильным сродством к $5HT_6$-рецепторам, чем к D_2-рецепторам, в то время как сродство кветиапина к $5HT_6$-рецепторам относительно слабое. Клозапин, кветиапин и азенапин имеют более выраженное сродство к $5HT_7$-рецепторам, чем к D_2-рецепторам. Оланзапин также связывается с $5HT_7$-рецепторами, но это сродство относительно слабое. (Б) Из «донов» только зипрасидон и илоперидон* связываются с $5HT_6$-рецепторами, и аффинность связывания с ними у обоих препаратов меньше, чем с D_2-рецепторами. Рисперидон, паліперидон и лурасидон имеют большее сродство к $5HT_7$-рецепторам, чем к D_2-рецепторам. Зипрасидон также обладает относительно выраженным сродством к $5HT_7$-рецепторам, хотя и меньшим, чем к D_2-рецепторам. (В) Арипипразол и брекспипразол* относительно слабо связываются с $5HT_6$ рецепторами. Арипипразол, брекспипразол* и карипразин* связываются с $5HT_7$-рецепторами, хотя ни у одного из этих препаратов степень данного сродства не превосходит сродство к D_2-рецепторам

Частичный агонизм к D_2-рецепторам делает антипсихотик атипичным

Некоторые антипсихотики стабилизируют дофаминовую нейротрансмиссию в состоянии, промежуточном между молчаливым антагонизмом и полной стимуляцией/агонизмом, действуя в качестве частичных агонистов D_2-рецепторов (рис. 5.31). Действие частичных агонистов на рецепторы, связанные с G-белком, к которым относятся D_2-рецепторы, рассматривалось в главе 2 и было проиллюстрировано на рис. 2.3–2.10. Теоретически, частичные дофаминовые агонисты, связываясь с D_2-рецепторами, оказывают действие не слишком антагонистическое, как у традиционных антипсихотиков («слишком холодно» — с антипсихотическим эффектом, но и с экстрапирамидными симптомами: рис. 5.32, А), но и не слишком стимулирующее, как у психостимуляторов и самого дофамина («слишком горячо» — с позитивными психотическими симптомами: рис. 5.32, Б). Вместо этого, связываясь с D_2-рецептором, частичный агонист оказывает усредняющее действие («в самый раз» — антипсихотический эффект при отсутствии экстрапирамидных симптомов: рис. 5.32, В). По этой причине частичные агонисты иногда называют «препаратами Златовласки», поскольку они позволяют достичь баланса («в самый раз») между полным агонизмом и полным антагонизмом. Тем не менее, как мы увидим дальше, это объяснение слишком упрощенное, поскольку данный баланс различен у каждого препарата из группы частичных агонистов D_2-рецепторов.

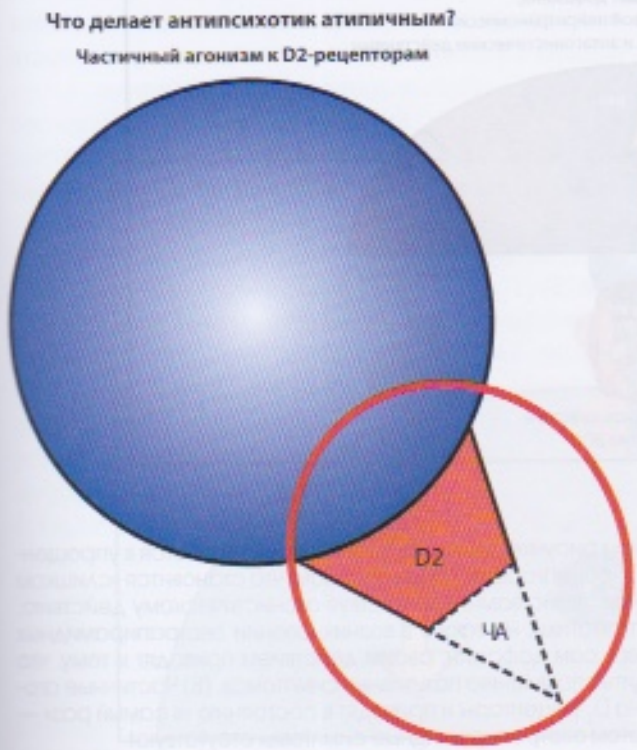


Рис. 5.31. Частичный агонизм к D_2-рецепторам. Третье свойство, делающее антипсихотик атипичным, — это частичный агонизм (ЧА) к D_2-рецепторам. Такие препараты могут стабилизировать дофаминовую нейротрансмиссию в состоянии, промежуточном между молчаливым антагонизмом и полной стимуляцией

Частичным агонистам присуща способность связываться с рецепторами таким образом, чтобы интенсивность передачи сигнала от рецептора была средней между максимальным сигналом и его отсутствием (рис. 5.33). Нейромедиаторы естественного происхождения обычно действуют как полные агонисты и, связываясь с рецептором, вызывают передачу сигнала максимальной интенсивности (см. рис. 5.33, сверху), в то время как антагонисты практически полностью прекращают передачу сигнала от занятого ими рецептора, делая его «молчаливым» с точки зрения взаимосвязи с нижележащими каскадами передачи сигнала (см. рис. 5.33, посередине). В результате действия частичных агонистов интенсивность передачи сигнала бóльшая, чем при связывании с молчаливым антагонистом, но меньшая, чем при взаимодействии с полным агонистом (см. рис. 5.33, снизу). Таким образом, между этими двумя крайностями возможны разные степени частичного агонизма. Полные агонисты, антагонисты и частичные агонисты могут вызывать различные конформационные изменения в рецепторах, приводящие к соответствующим изменениям интенсивности передачи сигнала, исходящего от этих рецепторов (рис. 5.34).

Удивительная особенность D_2-рецепторов состоит в том, что частичному агонисту нужно вызвать лишь очень небольшую интенсивность передачи сигнала, исходящего от D_2-рецепторов в полосатом теле, чтобы избежать развития экстрапирамидных побочных эффектов. Иными словами, весьма малая степень выраженности частичных агонистических свойств, иногда называемая внутренней активностью, может приводить к целому ряду различных клинически значимых явлений — сравните с «молчащими», полностью заблокированными D_2-рецепторами после применения почти всех известных традиционных и атипичных антипсихотиков. Подобные препараты расположены на крайних левых позициях на рис. 5.35, иллюстрирующем спектр частичных агонистов D_2-рецепторов. Частичные

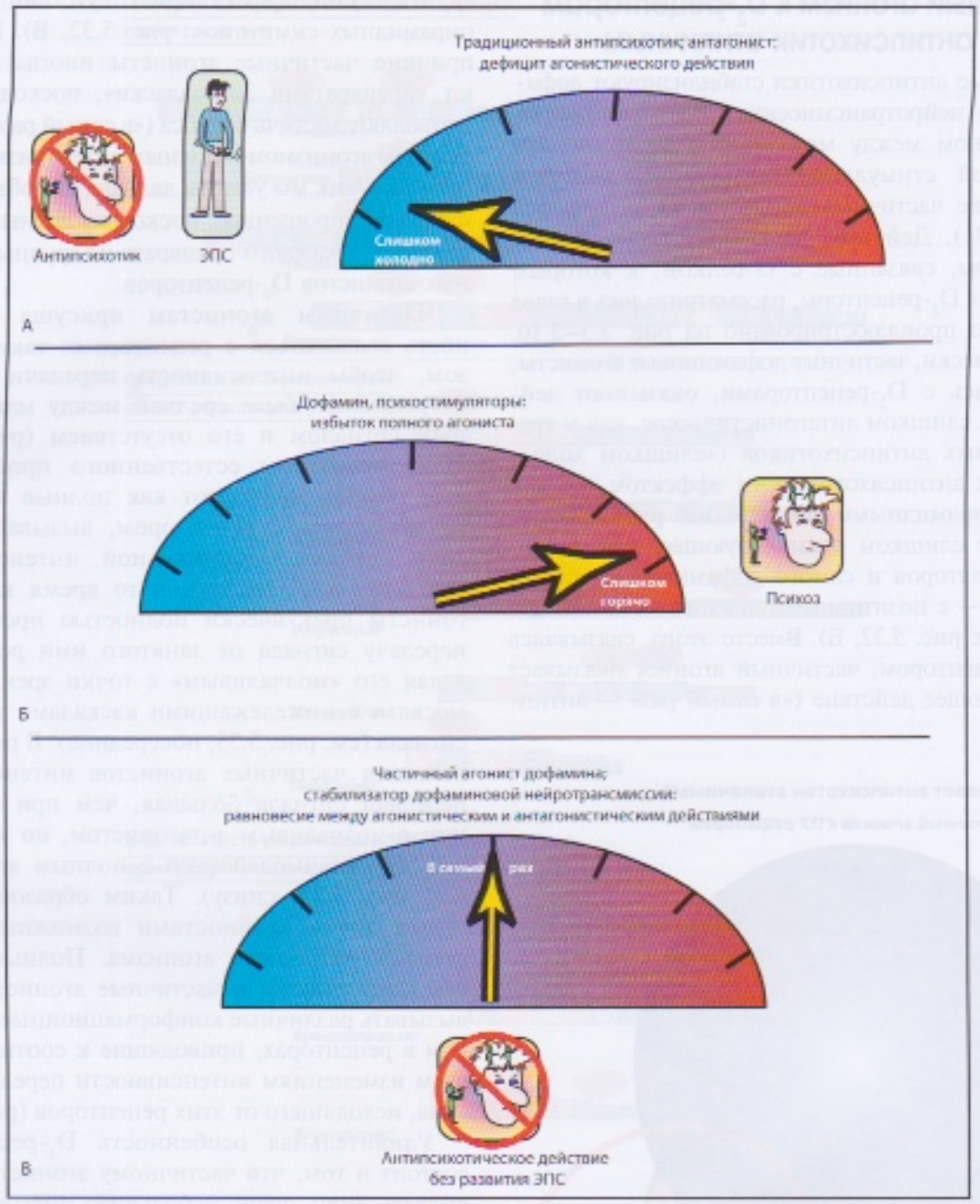


Рис. 5.32. Спектр дофаминовой нейротрансмиссии. На данном рисунке действие дофамина объясняется в упрощенной форме. (А) Традиционные антипсихотики связываются с D_2-рецепторами таким образом, что становится «слишком холодно», то есть они обладают мощными антагонистическими свойствами, препятствуя агонистическому действию, что выражается в редукции позитивной психотической симптоматики, но также в возникновении экстрапирамидных симптомов (ЭПС). (Б) Агонисты D_2-рецепторов, как, например, сам дофамин, своим действием приводят к тому, что становится «слишком горячо», иначе говоря, они могут приводить к появлению позитивных симптомов. (В) Частичные агонисты D_2-рецепторов оказывают усредняющее воздействие на D_2-рецепторы и приводят к состоянию «в самый раз» — развивается антипсихотическое действие, но при этом экстрапирамидные симптомы отсутствуют

агонисты, эффективные в лечении шизофрении, расположены в левой части спектра, но не доходя до полных антагонистов. Для сравнения, сам дофамин, полный агонист естественного происхождения, находится на крайней правой позиции спектра частичных агонистов D_2-рецепторов на рис. 5.35. Лекарственные препараты, применяемые для лечения болезни Паркинсона (такие как ропинирол и прамипексол) расположены в правой части спектра.

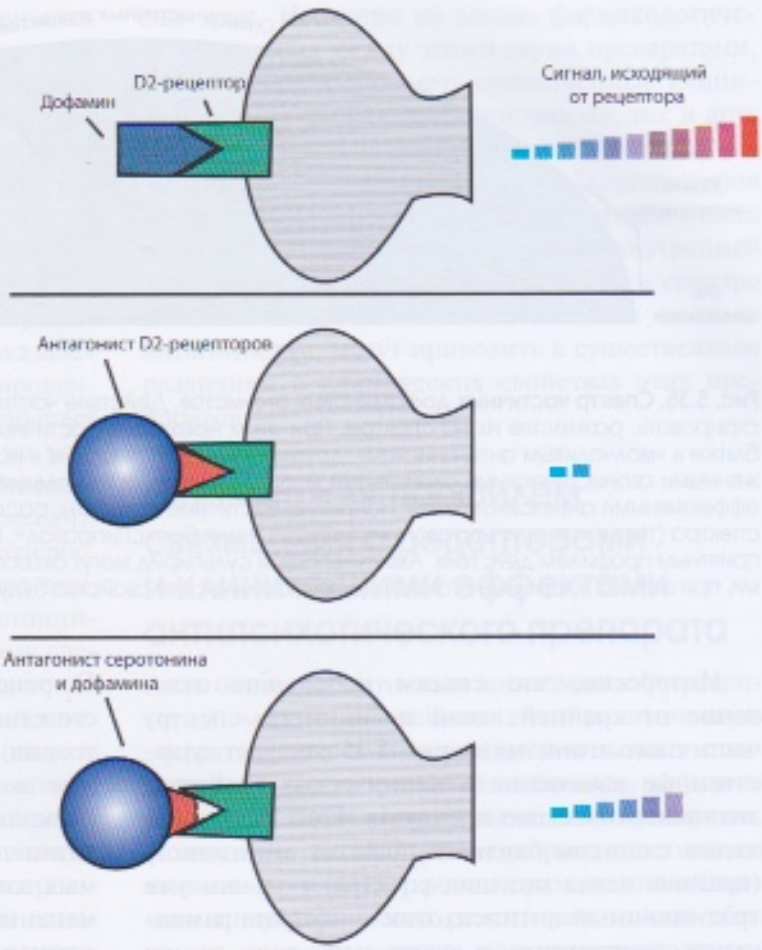


Рис. 5.33. Исходящий сигнал от дофаминового рецептора. Дофамин сам по себе является полным агонистом и при связывании с рецептором вызывает максимальную передачу исходящего сигнала (верхний рисунок). Традиционные антипсихотики являются полными антагонистами и своим действием приводят к тому, что интенсивность исходящего сигнала становится низкой либо сигнал исчезает вовсе (средний рисунок). То же справедливо для атипичных антипсихотиков, являющихся антагонистами серотонина и дофамина. Частичные агонисты D_2-рецепторов способны частично активировать исходящий сигнал от дофаминового рецептора и приводить к стабилизации равновесия между стимуляцией и блокированием дофаминовых рецепторов (нижний рисунок)

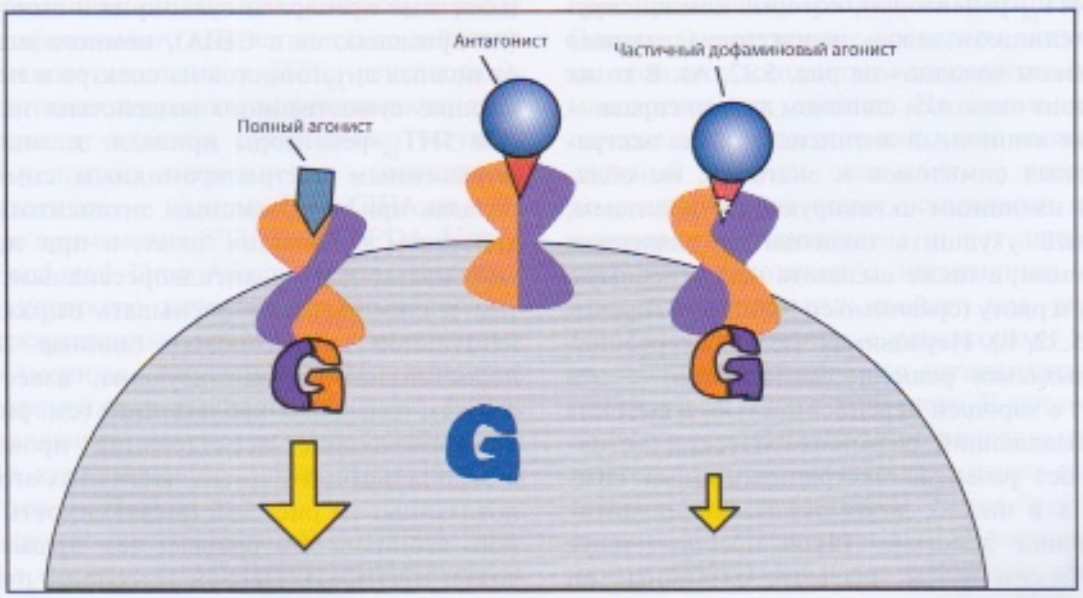


Рис. 5.34. Спектр агонистической активности и конформации рецепторов. На рисунке продемонстрированы изменения конформации рецепторов, возникшие в ответ на связывание с полным агонистом, антагонистом и частичным агонистом. При связывании с полным агонистом конформация рецептора изменяется таким образом, чтобы сделать возможной интенсивную передачу сигнала через систему вторичных мессенджеров, связанную с G-белком D_2-рецепторов (слева). Связывание антагониста с D_2-рецептором изменяет конформацию рецептора таким образом, что передача сигнала становится невозможной (посередине). Частичные дофаминовые агонисты приводят к таким конформационным изменениям, при которых передача сигнала осуществляется со средней интенсивностью (справа). Однако частичные агонисты не вызывают настолько же интенсивную передачу сигнала, как полные агонисты

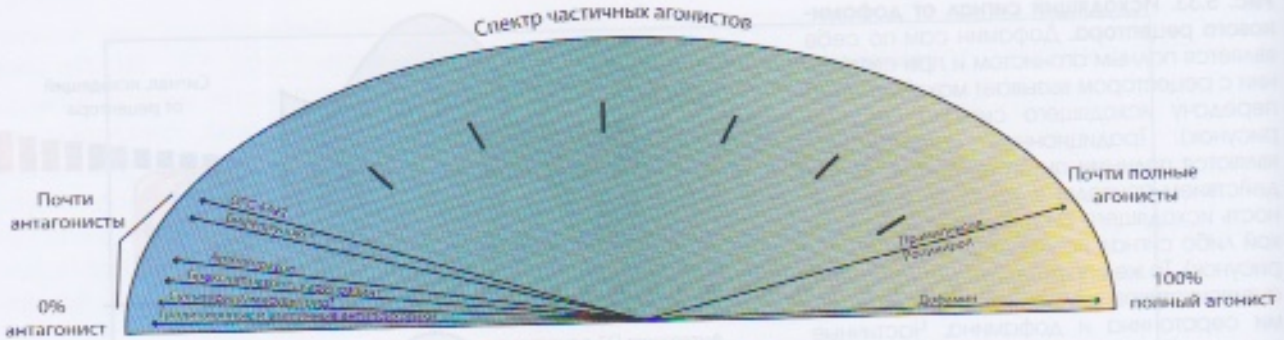


Рис. 5.35. Спектр частичных дофаминовых агонистов. Действие частичных дофаминовых агонистов можно продемонстрировать, разместив их на спектре. При этом некоторые частичные дофаминовые агонисты будут располагаться ближе к «молчаливым антагонистам», другие же окажутся ближе к полным агонистам. Препараты со слишком выраженными агонистическими свойствами могут оказывать психотомиметическое действие, соответственно, не являясь эффективными антипсихотиками. Напротив, частичные агонисты, расположенные ближе к антагонистическому краю спектра (такие как арипипразол, карипразин[P] или брекспипразол[P], но не бифепрунокс[P]), похоже, обладают благоприятным профилем действия. Амисульприд и сульпирид могут оказаться самыми настоящими частичными агонистами, при этом их частичные агонистические клинические свойства будут более очевидными при применении низких доз

Интересно, что совсем небольшое отдаление от крайней левой позиции по спектру частичного агонизма на рис. 5.35 означает существенные изменения в клинических свойствах антипсихотического препарата. Едва стоит оказаться слишком близко к полному антагонисту (крайняя левая позиция спектра) — и это уже традиционный антипсихотик с экстрапирамидными симптомами и акатизией, если он не обладает другими свойствами (воздействие на $5HT_{2A}$/$5HT_{1A}$-рецепторы), которые компенсируют его «слишком левое» положение (сравнимо со «слишком холодно» на рис. 5.32, А). В то же время стоит оказаться слишком далеко справа — и это уже атипичный антипсихотик без экстрапирамидных симптомов и акатизии, но обладающий излишним активирующим действием, способный ухудшить позитивные симптомы шизофрении, а также вызывать непереносимую тошноту и рвоту (сравнимо со «слишком горячо» на рис. 5.32, Б). Неуловимая «золотая середина» (так называемое решение Златовласки) — это препарат с хорошей переносимостью, в высоких дозах обладающий антипсихотической активностью без развития экстрапирамидных симптомов, а в низких дозах оказывающий антидепрессивное действие. *Такой препарат ищут эмпирическим путем, исследуя различные по своей внутренней активности частичные агонисты, причем каждый из них оказывается либо слишком близким к антагонистическому концу спектра, либо слишком далеким от него.* Пока это всего лишь теория, согласно которой встраивание маленьких «кирпичиков» частичного агонизма в препарат, являющийся антагонистом D_2-рецепторов, может кардинально изменить его клинические свойства. Однако в пользу этой теории свидетельствуют некоторые обоснованные доказательства, учитывая, что существует несколько препаратов, прошедших серьезные клинические испытания либо уже применяемых, которые демонстрируют возможность применения данной фармакологической концепции к лечению больных шизофренией.

К примеру, вполне возможно, что давно известные препараты сульпирид и амисульприд (не применяются в США), немного отстоящие от полных антагонистов на спектре и не оказывающие существенного воздействия на $5HT_{2A}$- или $5HT_{1A}$-рецепторы приводят к лишь слабо выраженным экстрапирамидным симптомам, обладая при этом мощным антипсихотическим действием в больших дозах, а при применении малых доз — антидепрессивным эффектом и способностью уменьшать выраженность негативной симптоматики (данные эффекты недостаточно хорошо изучены, известны по данным отдельных наблюдений) (см. рис. 5.35). Исчерпывающие исследования проводились в отношении пяти других частичных агонистов, показанных на рис. 5.35 (выраженность частичного агонизма тем больше, чем правее расположен препарат). *Первой «стрелой», пущенной* в спектр частичных агонистов, был OPC4392 (структурно и фармакологически схожий с арипипразолом и брексипипразолом[P], которые исследовались позже). OPC4392 «приземлился» слишком близко к агонистической части спектра, хотя и обладал относительно малой внутренней активностью. Исследователи были удивле-

ны, обнаружив, что, хотя OPC4392 и уменьшал выраженность негативной симптоматики при шизофрении, он также усугублял психотические симптомы. По совокупности этих свойств клинический профиль OPC4392 не соответствовал приемлемому для антипсихотика, поэтому препарат не был выпущен на рынок.

Тем не менее следующая «стрела», пущенная исследователями, попала ближе к антагонистической части спектра: ей оказался арипипразол. Этот препарат действительно оказался атипичным антипсихотиком со сбалансированным действием: в высоких дозах он уменьшает выраженность позитивных симптомов, не усугубляя негативные симптомы, а при применении низких доз действует как антидепрессант. Все же арипипразол иногда вызывает акатизию, и некоторые специалисты объясняют это тем, что он расположен чуть ближе к антагонистической части спектра, чем нужно. Поэтому следующая «стрела» под названием бифепрунокс® была нацелена правее по спектру и «приземлилась» между арипипразолом и OPC4392 (то есть бифепрунокс® является более сильным агонистом, чем арипипразол, но менее сильным антагонистом, чем OPC4392). Ожидалось, что такой препарат позволил бы добиться эффективности, сопоставимой с арипипразолом при одновременном снижении выраженности акатизии. Однако на деле бифепрунокс® оказался слишком агонистичен: он вызывает тошноту и рвоту за счет дофаминового агонистического действия (и частичного агонизма к $5HT_{1A}$-рецепторам), а его антипсихотическая эффективность хотя и превосходит плацебо, существенно уступает таковой у полных антагонистов — атипичных антипсихотиков, — поэтому FDA США не одобрило его применение (FDA или USFDA, United States Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов Соединенных Штатов Америки — агентство при Министерстве здравоохранения и социальных служб США, осуществляющее, помимо прочего, выдачу разрешений к применению новых лекарственных препаратов. — *Примеч. ред.*)

Два других препарата, превосходящих арипипразол по выраженности антагонистических свойств, проходят завершающие этапы клинических исследований. Это второй «пип» — брексипипразол® — и «рип» — карипразин® (см. рис. 5.35). На настоящий момент оба препарата продемонстрировали эффективность при лечении шизофрении, а исследования эффективности и дозирования при мании и депрессии еще идут. Несмотря на малые фармакологические различия между этими двумя препаратами, похоже, они будут иметь существенные клинические отличия как от арипипразола, так и друг от друга. Основная идея заключается в том, что частичный агонизм в отношении D_2-рецепторов может придавать антипсихотику атипичность и что малейшие отличия в степени внутренней активности препаратов, находящихся в спектре агонистической активности ближе к полным антагонистам, могут приводить к существенным различиям в клинических свойствах этих препаратов.

Связь между профилем связывания с рецепторами и клиническими эффектами антипсихотического препарата

Антагонизмом/частичным агонизмом к D_2-рецепторам можно объяснить антипсихотическую эффективность в отношении позитивных симптомов, а также развитие побочных эффектов при применении антипсихотических препаратов. Агонизмом к $5HT_{2A}$-рецепторам, частичным агонизмом к $5HT_{1A}$-рецепторам и антагонизмом к мускариновым рецепторам можно объяснить снижение риска развития экстрапирамидных симптомов или гиперпролактинемии при применении различных антипсихотиков. Однако лекарственные препараты данной группы обладают множеством дополнительных фармакологических свойств. На самом деле атипичные антипсихотики как класс имеют самый сложный профиль связывания с рецепторами по сравнению со всеми остальными классами психотропных препаратов, и нет двух атипичных антипсихотиков с идентичным набором этих дополнительных свойств (см. рис. 5.24). Профиль связывания с рецепторами у каждого отдельного атипичного антипсихотика будет обсуждаться ниже в этой главе. В данном разделе будут рассмотрены многочисленные взаимодействия атипичных антипсихотиков как класса препаратов с рецепторами. Также будет показана потенциальная связь между фармакологическими свойствами и клиническими эффектами антипсихотических препаратов. Несмотря на то что воздействие данных препаратов на различные типы рецепторов изучено достаточно хорошо, связь между связыванием с рецепторами и развитием клинических эффектов остается гипотетической, лучше или хуже изученной в разных случаях.

Антидепрессивное действие при биполярной и униполярной депрессии

Название «атипичные антипсихотики» на самом деле не очень удачное, поскольку препараты данного класса также обладают антидепрессивным действием как при применении в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими антидепрессантами. Не похоже, что антидепрессивную активность можно объяснить за счет антагонизма к D_2- или $5HT_{2A}$-рецепторам, поскольку препараты, обладающие лишь этими свойствами, не обладают антидепрессивным эффектом. Кроме того, антидепрессивный эффект атипичных антипсихотиков зачастую развивается при применении более низких, по сравнению с антипсихотическими, доз препаратов, что косвенно может свидетельствовать в пользу различия фармакологических механизмов, лежащих в основе данных клинических эффектов. Предполагается, что механизмы развития антидепрессивного эффекта аналогичны таковым у одобренных к применению антидепрессантов, однако не каждый атипичный антипсихотик, потенциально обладающий антидепрессивным механизмом, подтвердил свой антидепрессивный эффект в ходе клинических исследований. Предполагаемые механизмы антидепрессивной активности одного или нескольких атипичных антипсихотиков представлены на рис. 5.36, каждое из этих фармакологических свойств более подробно будет обсуждаться в главе 7. Сродство к различным типам серотониновых рецепторов уже упоминалось, включая частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам и антагонизм в отношении $5HT_{1B/D}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-рецепторов, а также $5HT_7$-рецепторов. Дополнительные механизмы, связанные с развитием антидепрессивного эффекта (и при этом общие для различных атипичных антипсихотиков) включают:

- **Ингибирование обратного захвата серотонина и/или норадреналина.** Только у кветиапина это свойство выражено в большей степени, чем сродство к D_2-рецепторам, у зипрасидона и зотепина[ЕР] данное свойство выражено слабо.
- **Антагонизм в отношении α_2-рецепторов.** Одобренный к применению антидепрессант миртазапин известен прежде всего своим антагонизмом в отношении α_2-рецепторов, однако данное свойство также присуще в различной степени выраженности нескольким атипичным антипсихотикам, включая почти все «пины» (в наибольшей степени — у кветиапина и клозапина: рис. 5.37, А) и «доны» (в наибольшей степени — у рисперидона: рис. 5.37, Б), а также арипипразол (рис. 5.37, В).

Антиманиакальное действие

Все антипсихотики эффективны при лечении психотической мании, но атипичные антипсихотики демонстрируют бóльшую эффективность (или, по крайней мере, собрано больше данных, подтверждающих это) при непсихотической мании, что позволяет предположить, что механизм такого действия основан на их антагонизме/частичном агонизме к D_2-рецепторам в сочетании с антагонизмом к $5HT_{2A}$-рецепторам (см. рис. 5.36). Тем не менее препараты, у которых частичный агонизм к D_2-рецепторам и частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам превосходят по выраженности антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам, также эффективны при мании (уже подтверждено для арипипразола и есть предварительные данные в пользу эффективности карипразина[ЕР]). Таким образом, агонизм/частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам также может вносить свой вклад в развитие антиманиакального действия антипсихотического препарата (см. рис. 5.36).

Анксиолитическое действие

Несколько спорным является вопрос о применении атипичных антипсихотиков для лечения различных тревожных расстройств. В некоторых исследованиях приводятся данные в пользу эффективности различных атипичных антипсихотиков при лечении генерализованного тревожного расстройства (ГТР), а также в качестве аугментирующих средств в сочетании с другими препаратами при иных тревожных расстройствах. Но, пожалуй, самым неоднозначным является вопрос о целесообразности применения атипичных антипсихотиков при лечении посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Кроме того, побочные эффекты, высокая стоимость, а также отсутствие одобрения со стороны регистрирующих органов привели к ограничению применения атипичных антипсихотиков при этих состояниях. Возможно, что седативные эффекты, связанные с антигистаминными и антихолинергическими свойствами определенных препаратов данной группы, оказывают на некоторых пациентов успокаивающее влияние и обеспечивают анксиолитическое действие (см. рис. 5.36). Препараты с такими свойствами будут обсуж-

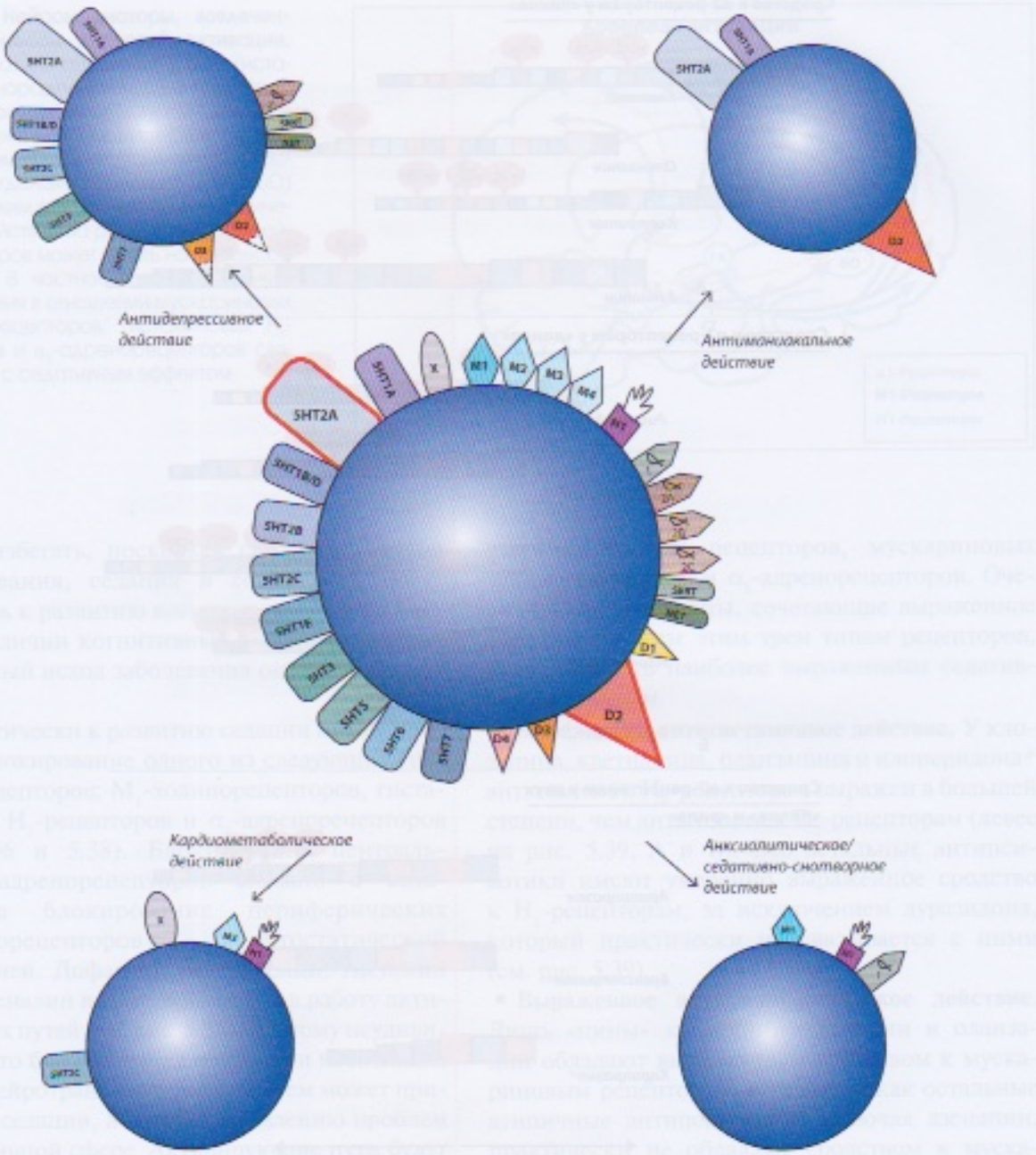


Рис. 5.36. Свойства связывания атипичных антипсихотиков. Атипичные антипсихотики обладают одним из наиболее сложных профилей фармакологических свойств среди всех психотропных препаратов. Помимо антагонизма к $5HT_{2A}$-рецепторам и D_2-рецепторам, препараты этого класса взаимодействуют со многими другими подтипами как серотониновых, так и дофаминовых рецепторов, а также оказывают воздействие и на другие нейротрансмиттерные системы. Некоторые из этого множества фармакологических свойств могут способствовать реализации терапевтических эффектов атипичных антипсихотиков (например, антидепрессивного, антиманиакального и анксиолитического), в то время как другие могут способствовать развитию побочных явлений (например, седативно-снотворные и кардиометаболические эффекты). Не существует двух атипичных антипсихотиков, обладающих идентичными свойствами связывания с рецепторами, что, возможно, объясняет различия в их клинических свойствах

даться в следующем разделе, посвященном седации. Имеются отдельные данные о применении, а также клинические доказательства эффективности кветиапина при лечении различных тревожных расстройств.

Седативно-снотворное и седативное действие

Длительные споры велись насчет того, положительным или отрицательным свойством антипсихотика является седация. Похоже, что

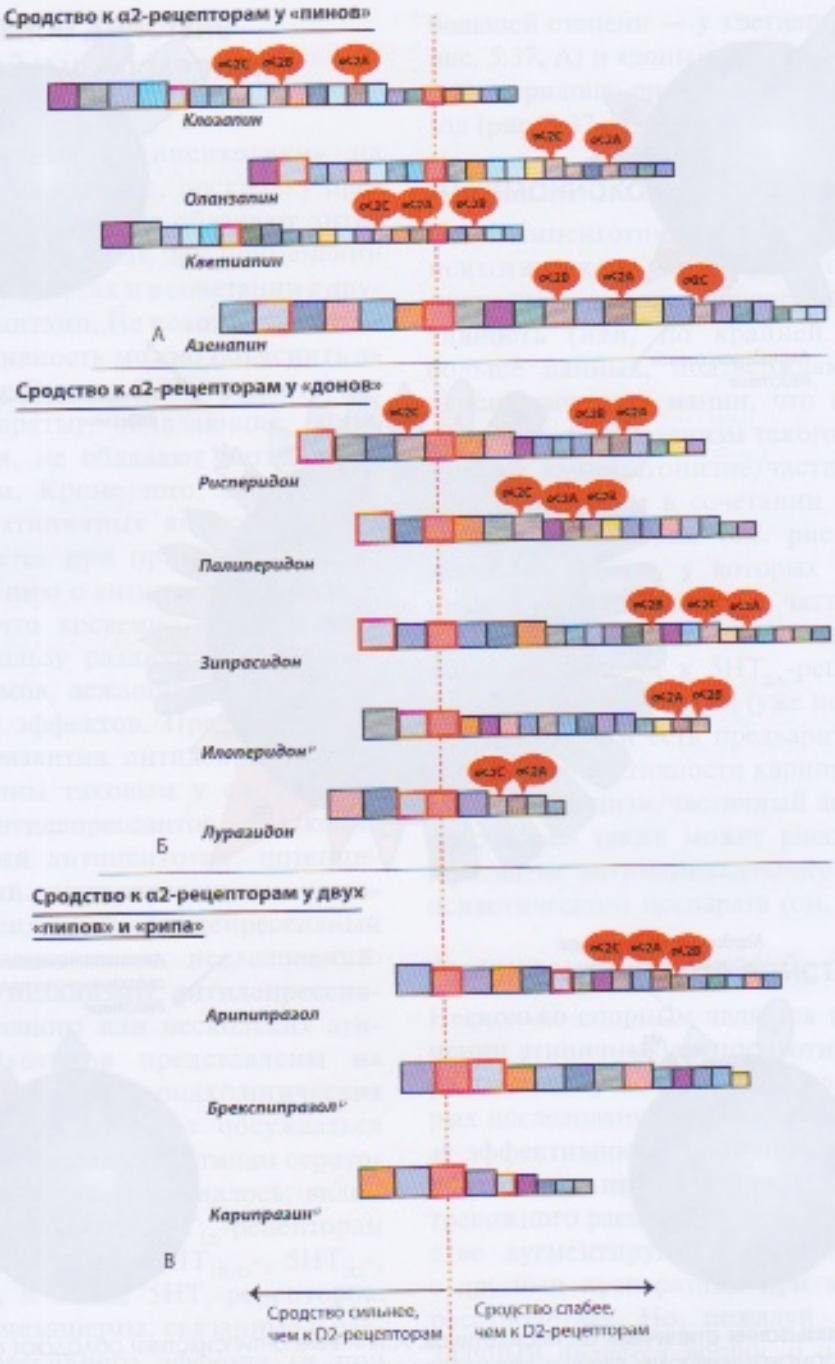


Рис. 5.37. Связывание атипичных антипсихотиков с α2-адренорецепторами. На этом рисунке представлена наглядная схема, отражающая профили связывания с рецепторами различных атипичных антипсихотиков (см. рис. 5.1). (А) Все «пины» (клозапин, оланзапин, кветиапин и азенапин) связываются с α_2-рецепторами с различной силой. В частности, клозапин и кветиапин к некоторым подтипам α_2-рецепторов обладают бо́льшим сродством, чем к D_2-рецепторам. (Б) Все «доны» (рисперидон, палиперидон, зипрасидон, илоперидон*, лурасидон) связываются с α_2-рецепторами с различной силой. У рисперидона сила сродства к α_2-рецепторам превосходит таковую к D_2-рецепторам. (В) Арипипразол имеет меньшую аффинность связывания с α_2-рецепторами, чем с D_2-рецепторами. Брекспипразол* и карипразин* не связываются в α_2-рецепторами

седация — это и хорошо, и плохо одновременно. В некоторых случаях, в частности при краткосрочном лечении, седация является желаемым терапевтическим эффектом, особенно на ранних этапах лечения, в ходе госпитализации, а также в тех случаях, когда пациент агрессивен, ажитирован или нуждается в снотворном средстве. В других же случаях, в частности при продолжительном лечении, седация, как правило, является побочным эффектом, которого

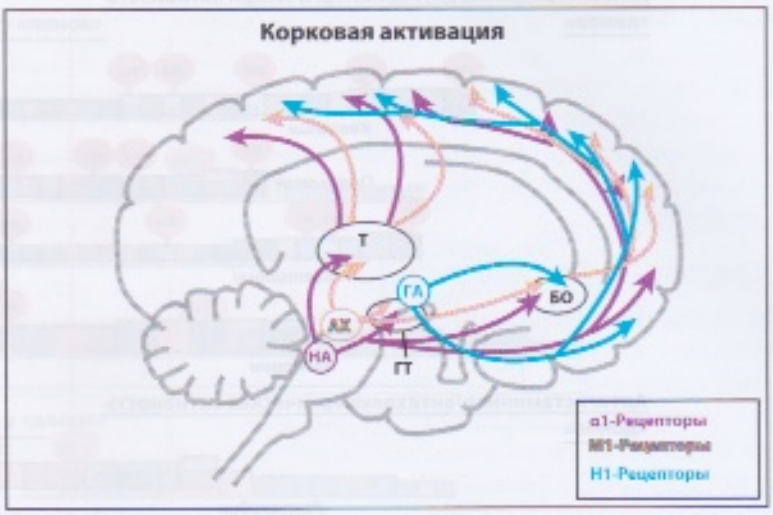


Рис. 5.38. Нейромедиаторы, вовлеченные в процессы корковой активации. Нейромедиаторы ацетилхолин (АХ), гистамин (ГА) и норадреналин (НА) вовлечены в работу активирующих путей, которые соединяют нейротрансмиттерные центры с таламусом (Т), гипоталамусом (ГТ), базальными отделами переднего мозга (БО) и корой. Таким образом, фармакологическое воздействие на рецепторы этих нейромедиаторов может влиять на процессы активации. В частности, антагонистические действия в отношении мускариновых M_1-холинорецепторов, гистаминовых H_1-рецепторов и α_1-адренорецепторов связаны с седативным эффектом

следует избегать, поскольку снижение уровня бодрствования, седация и сонливость могут приводить к развитию когнитивных нарушений. А при наличии когнитивных нарушений функциональный исход заболевания оказывается под угрозой.

Теоретически к развитию седации может приводить блокирование одного из следующих трех типов рецепторов: M_1-холинорецепторов, гистаминовых H_1-рецепторов и α_1-адренорецепторов (рис. 5.36 и 5.38). Блокирование центральных α_1-адренорецепторов связано с седацией, а блокирование периферических α_1-адренорецепторов — с ортостатической гипотензией. Дофамин, ацетилхолин, гистамин и норадреналин в ЦНС вовлечены в работу активирующих путей (см. рис. 5.38), поэтому неудивительно, что блокирование одной или нескольких из этих нейротрансмиттерных систем может приводить к седации, а также к появлению проблем в когнитивной сфере. Активирующие пути будут подробно обсуждаться в главе 11, посвященной нарушениям сна, а также в главе 13, посвященной когнитивным нарушениям. Фармакологические данные свидетельствуют о том, что наилучшего долгосрочного прогноза при шизофрении удается достичь с помощью адекватной занятости D_2-, $5HT_{2A}$-рецепторов и $5HT_{1A}$-рецепторов, в результате чего происходит редукция позитивных психотических симптомов, а не за счет неспецифической седации, развивающейся в результате блокирования мускариновых, гистаминовых и адренергических рецепторов. Атипичные антипсихотики отличаются друг от друга по степени выраженности седативных свойств, поскольку не все они обладают выраженными антагонистическими свойствами в отношении гистаминовых H_1-рецепторов, мускариновых холинорецепторов и α_1-адренорецепторов. Очевидно, что препараты, сочетающие выраженное сродство ко всем этим трем типам рецепторов, будут обладать наиболее выраженным седативным действием.

- **Выраженное антигистаминное действие.** У клозапина, кветиапина, оланзапина и илоперидона[P] антагонизм к H_1-рецепторам выражен в большей степени, чем антагонизм к D_2-рецепторам (левее на рис. 5.39, А и Б). Все остальные антипсихотики имеют умеренно выраженное сродство к H_1-рецепторам, за исключением луразидона, который практически не связывается с ними (см. рис. 5.39).
- **Выраженное антихолинергическое действие.** Лишь «пины» клозапин, кветиапин и оланзапин обладают выраженным сродством к мускариновым рецепторам, в то время как остальные атипичные антипсихотики, включая азенапин, практически не обладают сродством к мускариновым холинергическим рецепторам (см. рис. 5.39, А).
- **Выраженный антагонизм в отношении α_1-адренорецепторов.** Все атипичные антипсихотики обладают по крайней мере умеренно выраженным сродством к α_1-адренорецепторам, но по сравнению со сродством к D_2-рецепторам в наибольшей степени это свойство выражено у клозапина, кветиапина, рисперидона и илоперидона[P] (рис. 5.40).

Если принять во внимание вышесказанное, становится понятно, что «пины» в целом обладают более выраженными седативными свойствами, чем «доны». Кроме того, наличие антигистаминных и антимускариновых свойств влияет на скорость снижения дозы и замены

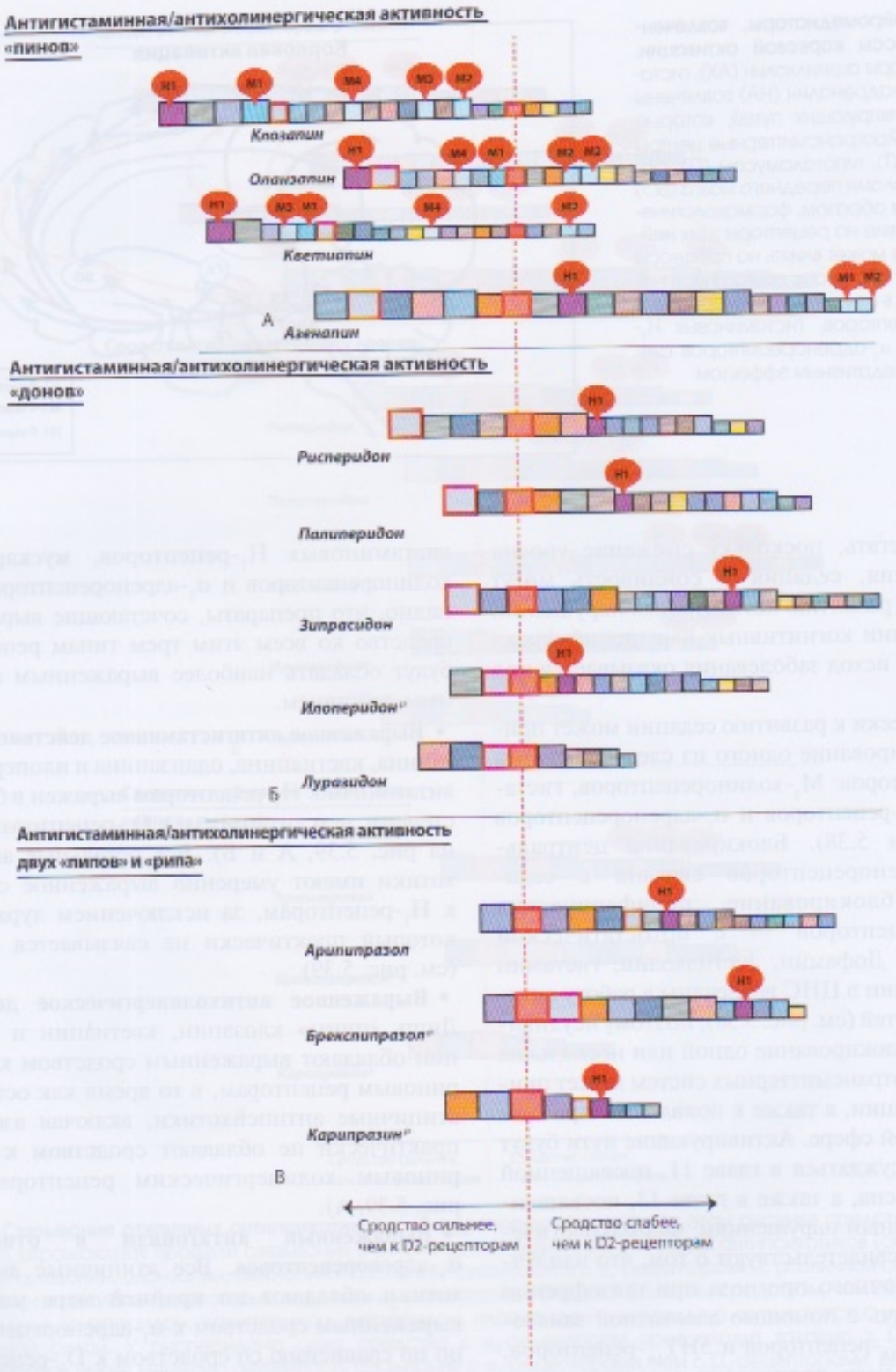


Рис. 5.39. Антигистаминная/антихолинергическая активность атипичных антипсихотиков. На этом рисунке представлена наглядная схема, отражающая профили связывания с рецепторами различных атипичных антипсихотиков (см. рис. 5.1). (А) Клозапин, оланзапин и кветиапин обладают выраженным сродством к гистаминовым рецепторам 1-го типа и мускариновым рецепторам. Азенапин демонстрирует некоторое сродство к гистаминовым рецепторам 1-го типа, а также слабое сродство к мускариновым рецепторам. (Б) Рисперидон, палиперидон, зипрасидон и илоперидон* обладают некоторым сродством к гистаминовым рецепторам 1-го типа, однако оно менее выражено, чем сродство к D_2-рецепторам. Луразидон не связывается с гистаминовыми рецепторами 1-го типа и мускариновыми рецепторами. (В) Арипипразол, брекспипразол* и карипразин* обладают меньшим сродством к гистаминовым рецепторам 1-го типа, чем к D_2-рецепторам, и не связываются с мускариновыми рецепторами

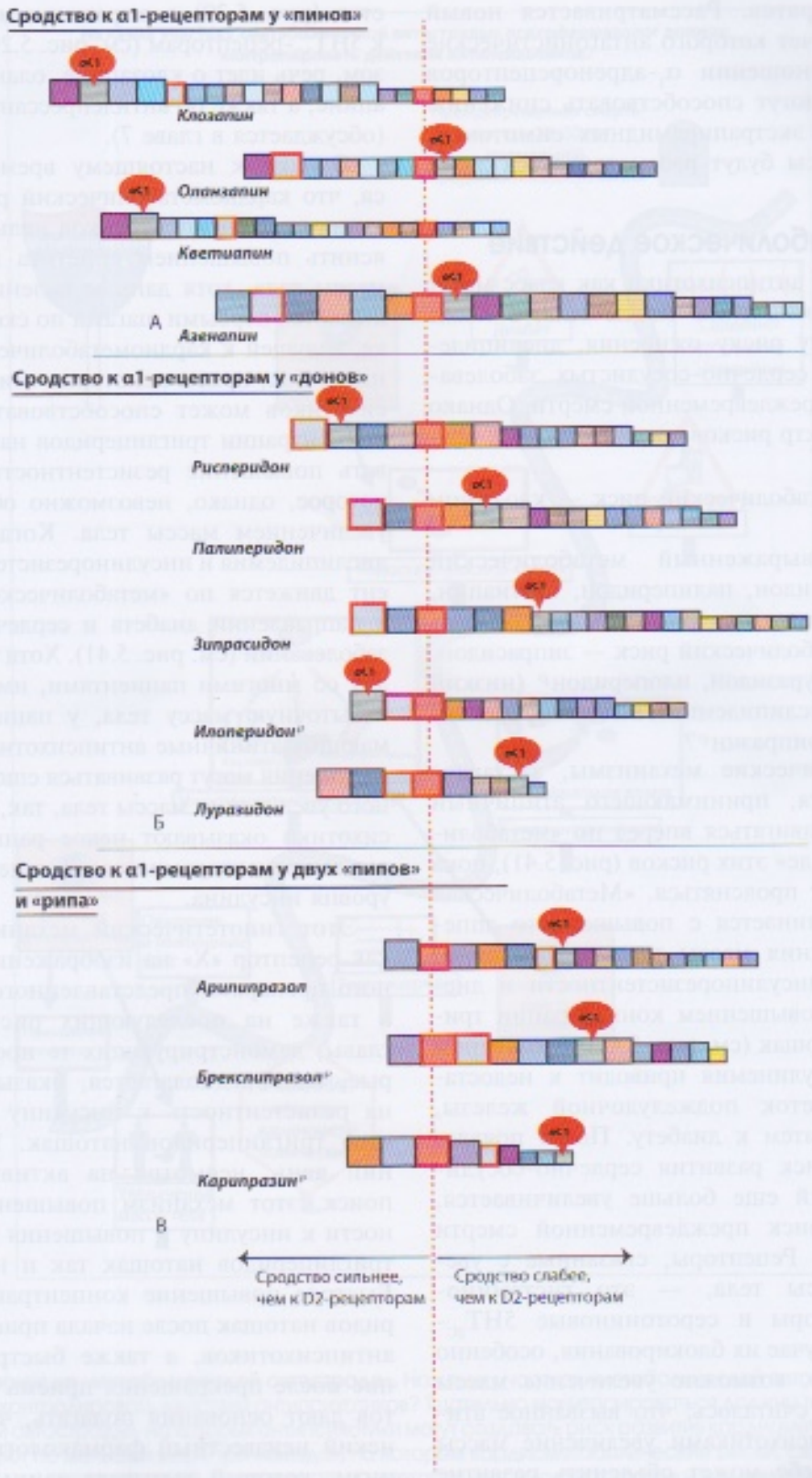


Рис. 5.40. Связывание атипичных антипсихотиков с α_1-адренорецепторами. На этом рисунке представлена наглядная схема, отражающая профили связывания с рецепторами различных атипичных антипсихотиков (см. рис. 5.1). (А) Клозапин и кветиапин обладают сродством к α_1-рецепторам, превосходящим по силе сродство к D_2-рецепторам, в то время как у оланзапина и азенапина примерно одинаковая аффинность связывания с α_1-рецепторами и с D_2-рецепторами. (Б) Все «доны» (рисперидон, палиперидон, зипрасидон, илоперидон*, лурасидон) связываются с α_1-рецепторами. При этом у рисперидона и илоперидона* сродство к α_1-рецепторам превосходит таковое к D_2-рецепторам. (В) Арипипразол, брексипипразол* и карипразин* имеют некоторое сродство к α_1-рецепторам

данных препаратов. Рассматривается новый механизм, за счет которого антагонистические свойства в отношении α_1-адренорецепторов теоретически могут способствовать снижению выраженности экстрапирамидных симптомов. Данные вопросы будут рассматриваться далее в этой главе.

Кардиометаболическое действие

Все атипичные антипсихотики как класс могут приводить к увеличению массы тела, а также к повышенному риску ожирения, дислипидемии, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и даже к преждевременной смерти. Однако существует спектр рисков среди отдельных препаратов.

- Высокий метаболический риск — клозапин, оланзапин.
- Умеренно выраженный метаболический риск — рисперидон, палиперидон, кветиапин, илоперидон[ф] (только увеличение массы тела).
- Низкий метаболический риск — зипрасидон, арипипразол, луразидон, илоперидон[ф] (низкий в отношении дислипидемии), азенапин, брексипипразол[ф]?, карипразин[ф]?

Фармакологические механизмы, заставляющие пациента, принимающего атипичный антипсихотик, двигаться вперед по «метаболической автостраде» этих рисков (рис. 5.41), пока лишь начинают проясняться. «Метаболическая автострада» начинается с повышенного аппетита и увеличения массы тела, прогрессируя к ожирению, инсулинорезистентности и дислипидемии с повышением концентрации триглицеридов натощак (см. рис. 5.41). В конечном итоге гиперинсулинемия приводит к недостаточности β-клеток поджелудочной железы, предиабету и затем к диабету. После появления диабета риск развития сердечно-сосудистых нарушений еще больше увеличивается, равно как и риск преждевременной смерти (см. рис. 5.41). Рецепторы, связанные с увеличением массы тела, — это гистаминовые H_1-рецепторы и серотониновые $5HT_{2C}$-рецепторы: в случае их блокирования, особенно одновременного, возможно увеличение массы тела. Поначалу считалось, что вызванное атипичными антипсихотиками увеличение массы тела само по себе может объяснить развитие всех остальных кардиометаболических осложнений, связанных с применением этих лекарственных средств. Однако данное предположение верно лишь отчасти, и, скорее всего, касается преимущественно тех препаратов, которые сочетают выраженные антигистаминные свойства (рис. 5.39) с выраженным антагонизмом к $5HT_{2C}$-рецепторам (см. рис. 5.29). Таким образом, речь идет о клозапине, оланзапине, кветиапине, а также об антидепрессанте миртазапине (обсуждается в главе 7).

Однако к настоящему времени выясняется, что кардиометаболический риск некоторых атипичных антипсихотиков нельзя просто объяснить повышением аппетита и увеличением массы тела, хотя данные явления, безусловно, являются первыми шагами по скользкой дорожке, ведущей к кардиометаболическим осложнениям. Так, прием некоторых атипичных антипсихотиков может способствовать повышению концентрации триглицеридов натощак и вызывать повышение резистентности к инсулину, которое, однако, невозможно объяснить лишь увеличением массы тела. Когда развиваются дислипидемия и инсулинорезистентность, пациент движется по «метаболической автостраде» в направлении диабета и сердечно-сосудистых заболеваний (см. рис. 5.41). Хотя такое происходит со многими пациентами, имеющими лишь избыточную массу тела, у пациентов, принимающих атипичные антипсихотики, описанные нарушения могут развиваться еще до существенного увеличения массы тела, так, словно антипсихотики оказывают некое раннее, опосредованное рецепторами воздействие на регуляцию уровня инсулина.

Этот гипотетический механизм обозначен как рецептор «X» на изображении лекарственного препарата, представленного на рис. 5.36, а также на последующих рисунках данной главы, демонстрирующих те препараты, которые, как предполагается, оказывают влияние на резистентность к инсулину и концентрацию триглицеридов натощак. На сегодняшний день, несмотря на активный научный поиск, этот механизм повышения резистентности к инсулину и повышения концентрации триглицеридов натощак так и не установлен. Быстрое повышение концентрации триглицеридов натощак после начала приема некоторых антипсихотиков, а также быстрое ее снижение после прекращения приема этих препаратов дают основания полагать, что существует некий неизвестный фармакологический механизм, который вызывает данные изменения, хотя пока это лишь гипотеза. Предполагаемый механизм действия атипичных антипсихотиков с учетом воздействия на рецептор «X» представлен на рис. 5.42 — здесь показано, как в жировой ткани, печени и скелетной мускулатуре развивается инсулинорезистентность в ответ на

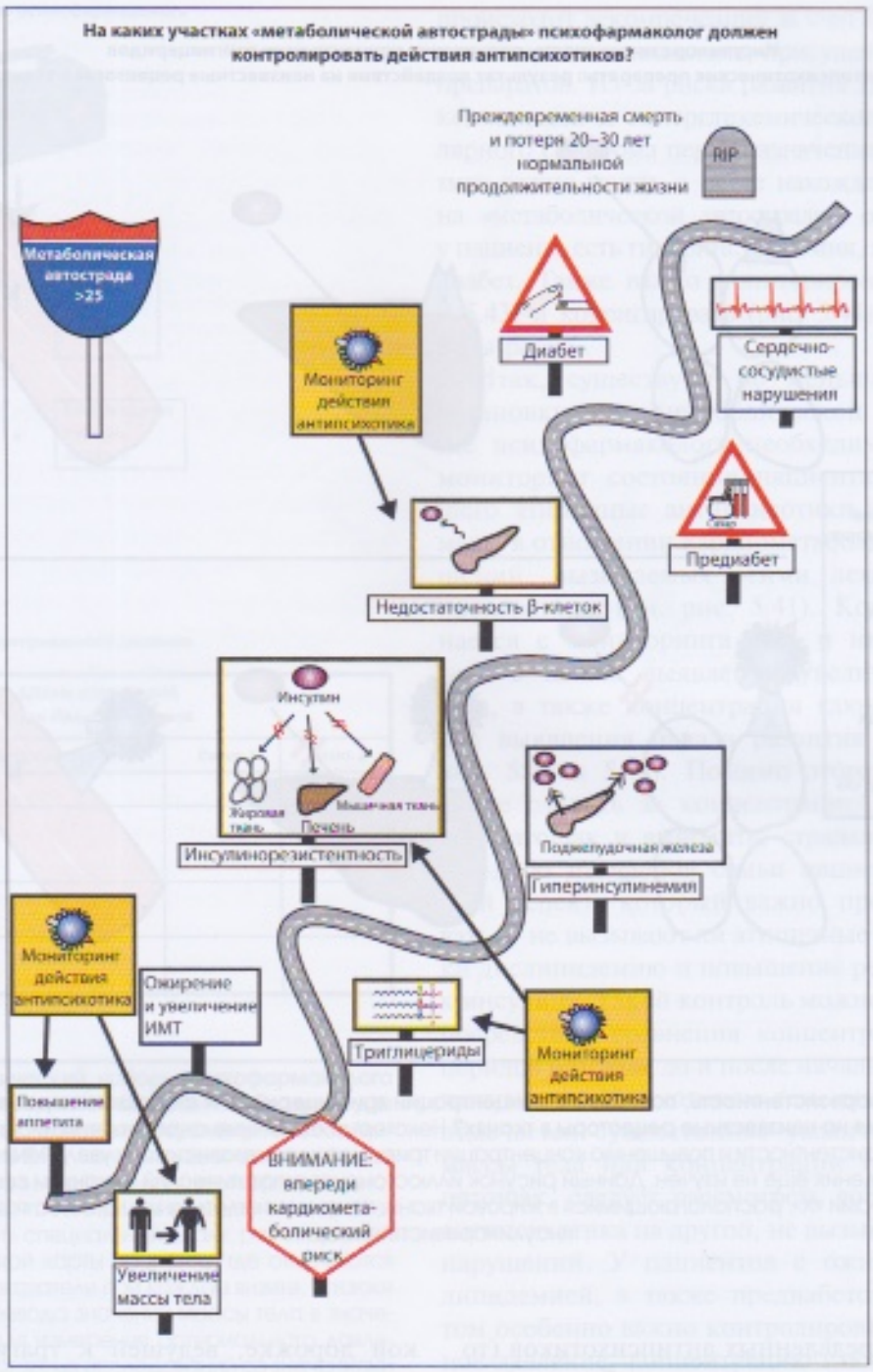


Рис. 5.41. Мониторинг на «метаболической автостраде». На каких участках «метаболической автострады» психофармаколог должен контролировать действия антипсихотиков? Тщательно мониторироваться должны те ключевые участки «метаболической автострады», на которых антипсихотики могут создавать риск развития кардиометаболических нарушений. Существуют по меньшей мере три «въезда», по которым кардиометаболические риски, связанные с приемом некоторых атипичных антипсихотиков, могут въехать на «метаболическую автостраду» и все они отображены на рисунке. В первую очередь, повышение аппетита и прибавка в весе могут привести к увеличению индекса массы тела (ИМТ) и в итоге — к ожирению. То есть здесь необходим мониторинг веса и ИМТ. Во вторую очередь, атипичные антипсихотики могут приводить к развитию инсулинорезистентности за счет неизвестного еще механизма; это можно отследить, контролируя концентрацию триглицеридов в плазме крови натощак. Наконец, атипичные антипсихотики могут приводить к внезапному развитию диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома за счет неизвестного механизма, в который, возможно, вовлечено блокирование холинергических M_3-рецепторов. Контроль в данном случае можно осуществлять, информируя пациентов о симптомах диабетического кетоацидоза/гипергликемического гиперосмолярного синдрома, а также измеряя концентрацию глюкозы натощак.

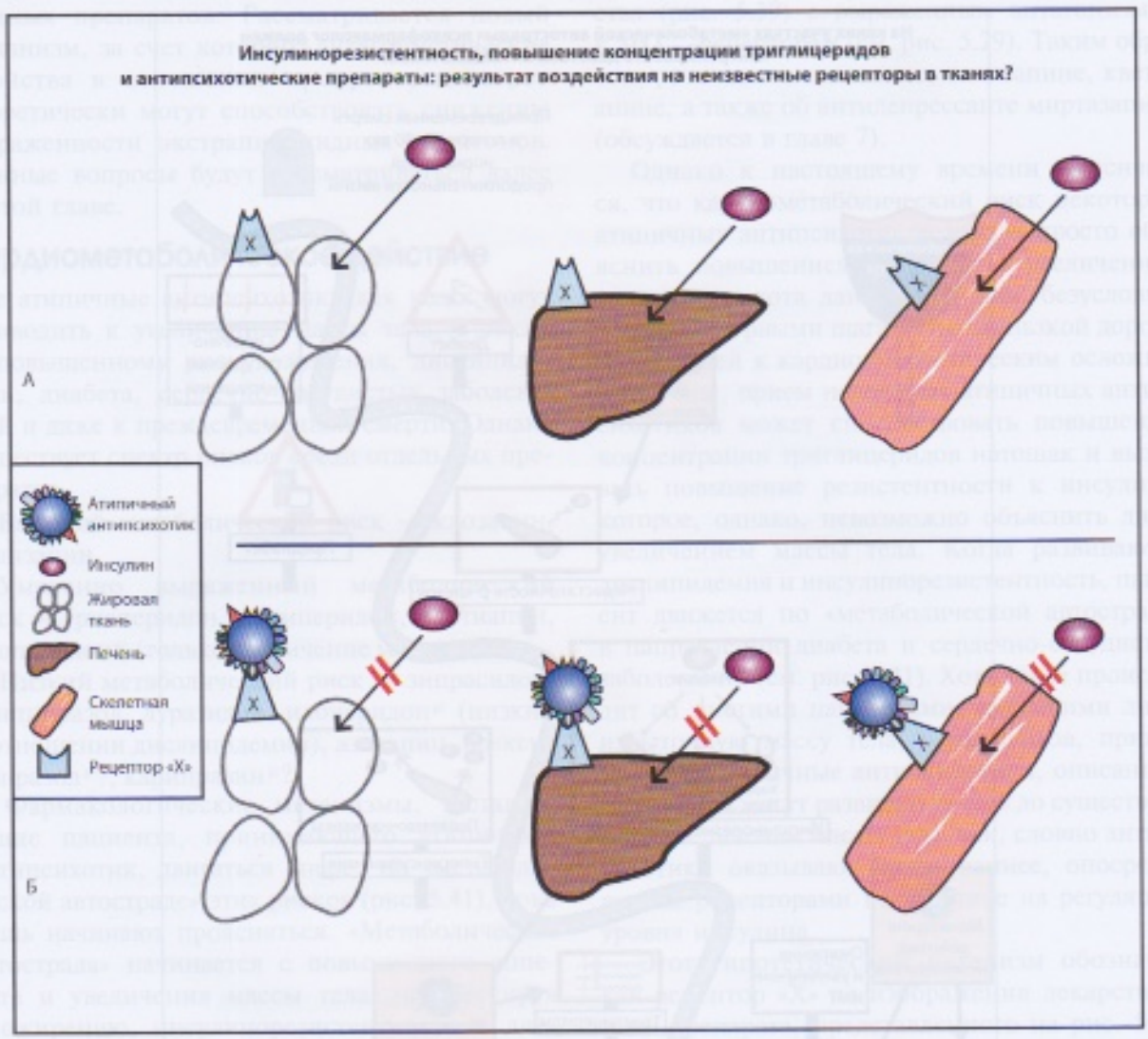
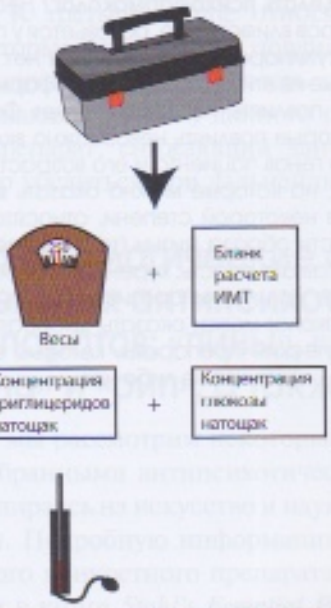


Рис. 5.42. Инсулинорезистентность, повышение концентрации триглицеридов и антипсихотические препараты: результат воздействия на неизвестные рецепторы в тканях? Некоторые атипичные антипсихотики могут приводить к развитию инсулинорезистентности и повышению концентрации триглицеридов независимо от увеличения массы тела, хотя механизм этого явления еще не изучен. Данный рисунок иллюстрирует гипотетический механизм связывания антипсихотика с рецепторами «Х», располагающимися в жировой ткани, печени и скелетных мышцах, что приводит к развитию инсулинорезистентности

применение определенных антипсихотиков (то есть препаратов с высоким метаболическим риском, а не метаболически дружественных препаратов с низким риском) по крайней мере у некоторых пациентов. Какой бы механизм ни лежал в основе описываемого эффекта, очевидно, что у некоторых пациентов, принимающих определенные антипсихотики, может значительно повышаться концентрация триглицеридов натощак, а также резистентность к инсулину. В результате кардиометаболический риск увеличивается, и пациенты продвигаются вперед по «метаболической автостраде» (рис. 5.41) — это следующий шаг по скользкой дорожке, ведущей к трагическому пункту назначения в виде сердечно-сосудистых нарушений и преждевременной смерти. Такое происходит не со всеми пациентами, принимающими антипсихотики, однако развитие этих нарушений может быть обнаружено при мониторинге (рис. 5.43), и в случае возникновения с ними можно легко справиться (рис. 5.44).

Другие редкие, но опасные для жизни кардиометаболические нарушения, которые могут быть связаны с приемом атипичных антипсихотиков — это внезапно развивающийся диабетический кетоацидоз и связанное с ним состояние, называемое гипергликемическим гиперосмолярным

«Метаболический набор» психофармаколога



БЛАНК ИЗМЕРЕНИЙ Иван Иванович Иванов			
	Исходные значения	Визит 1	Визит 2
Масса тела/ИМТ			
Концентрация триглицеридов натощак			
Концентрация глюкозы натощак			
Артериальное давление			

Рис. 5.43. «Метаболический набор» психофармаколога включает в себя те предметы, которые необходимы для мониторинга четырех основных параметров: веса/индекса массы тела (ИМТ), концентрации триглицеридов натощак, концентрации глюкозы натощак и артериального давления. Для того чтобы отслеживать данные параметры, достаточно иметь специальный бланк, размещаемый в начале медицинской карты пациента, где отмечаются соответствующие показатели при каждом визите, а также весы, бланк для перевода значений массы тела в значения ИМТ, тонометр для измерения артериального давления и данные лабораторных исследований со значениями концентраций триглицеридов и глюкозы натощак

синдромом. Механизм развития этих осложнений интенсивно изучается и, скорее всего, является сложным и мультифакториальным. В некоторых случаях пациенты могут изначально иметь недиагностированную инсулинорезистентность, предиабет или диабет, однако при этом на «метаболической автостраде» находиться в состоянии компенсированной гиперинсулинемии (см. рис. 5.41). В тот момент, когда такие пациенты начинают получать атипичные антипсихотики, происходит декомпенсация за счет некого фармакологического механизма, присущего этой группе препаратов. Из-за риска развития диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного синдрома перед назначением антипсихотика важно узнать о месте нахождения пациента на «метаболической автостраде», особенно если у пациента есть гиперинсулинемия, предиабет или диабет. Также важно мониторировать (рис. 5.41 и 5.43) и корригировать (рис. 5.44) данные факторы риска.

Итак, существуют по меньшей мере три остановки на «метаболической автостраде», где психофармакологу необходимо проводить мониторинг состояния пациента, принимающего атипичные антипсихотики, и принимать меры в отношении кардиометаболических нарушений, вызываемых этими лекарственными препаратами (см. рис. 5.41). Контроль начинается с мониторинга веса и индекса массы тела с целью выявления увеличения массы тела, а также концентрации глюкозы натощак для выявления начала развития диабета (см. рис. 5.41 и 5.43). Помимо этого, необходимо также следить за концентрацией триглицеридов натощак и выяснить, страдал ли диабетом кто-либо из членов семьи пациента. Следующий аспект, который важно проконтролировать — не вызывают ли атипичные антипсихотики дислипидемию и повышение резистентности к инсулину. Такой контроль можно осуществить посредством сравнения концентраций триглицеридов натощак до и после начала лечения атипичным антипсихотиком (см. рис. 5.41). Если отмечается существенное увеличение индекса массы тела или концентрации триглицеридов натощак, следует рассмотреть вопрос о замене антипсихотика на другой, не вызывающий таких нарушений. У пациентов с ожирением, дислипидемией, а также предиабетом или диабетом особенно важно контролировать артериальное давление, концентрацию глюкозы натощак и величину окружности талии до и после начала приема атипичных антипсихотиков. Оптимальным было бы мониторирование этих параметров у каждого пациента, принимающего атипичные антипсихотики. При лечении пациентов из группы высокого риска особенно важно проявлять бдительность в отношении развития диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного синдрома и по возможности снижать этот риск, назначая таким пациентам антипсихотические препараты с более низким кардиометаболическим риском. У пациентов из группы высокого риска, особенно у имеющих

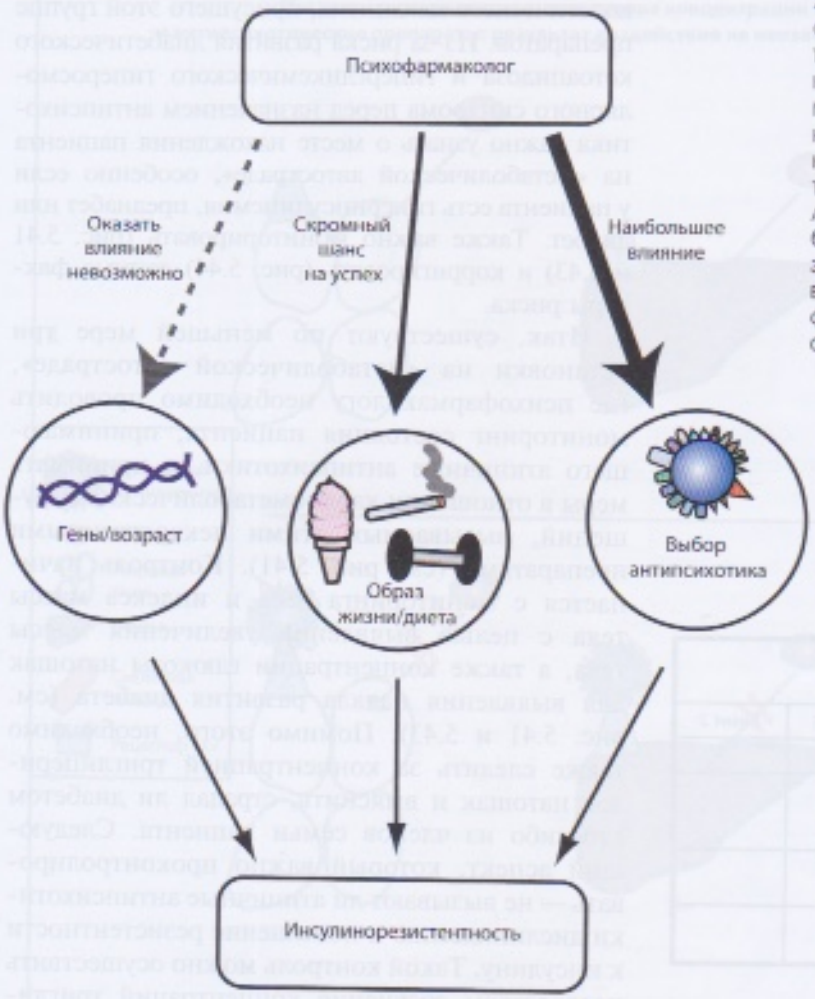


Рис. 5.44. Инсулинорезистентность: что может сделать психофармаколог? Несколько факторов влияют на то, разовьется у пациента инсулинорезистентность или нет. На некоторые из этих факторов психофармаколог может повлиять, на другие — нет. Факторы, на которые повлиять невозможно включают набор генов пациента и его возраст. К факторам, на которые можно оказать влияние лишь в некоторой степени, относятся особенности образа жизни (то есть диета, физическая активность, курение). Наибольшее влияние на инсулинорезистентность психофармаколог может оказать, выбирая антипсихотические препараты, которые вызывают ее либо нет

начальные признаки или развернутую картину недостаточности β-клеток поджелудочной железы, которая проявляется гиперинсулинемией, предиабетом или диабетом, необходимо контролировать концентрацию глюкозы натощак, а также другие биохимические и клинические параметры с целью раннего выявления редко встречающихся, но потенциально фатальных состояний — диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного синдрома.

«Метаболический набор» психофармаколога выглядит достаточно просто (см. рис. 5.43). Он включает в себя бланк для фиксации через определенные промежутки времени всего лишь четырех параметров, которые особенно важно отмечать перед заменой одного антипсихотика на другой и после нее, а также в случае появления новых факторов риска. Эти четыре параметра включают массу тела (в виде индекса массы тела), концентрацию триглицеридов натощак, концентрацию глюкозы натощак и артериальное давление.

Лечение пациентов, имеющих риск развития кардиометаболических нарушений, может оказаться довольно простым, хотя при лечении пациентов с уже развившейся дислипидемией, гипертензией, диабетом и заболеваниями сердца, скорее всего, потребуется привлечь профильного специалиста. Психофармакологу достается очень простой алгоритм ведения пациентов, имеющих риск развития кардиометаболических нарушений и принимающих атипичные антипсихотики (см. рис. 5.44). Будет ли пациент продвигаться вперед по «метаболической автостраде» в направлении к преждевременной смерти, будет зависеть от трех групп главных факторов. Первая группа — это те факторы, на которые повлиять невозможно (то есть набор генов и возраст пациента). Вторая группа — это факторы, на которые можно оказать влияние лишь в некоторой степени (то есть изменения в образе жизни, такие как смена

диеты, физические упражнения и отказ от курения). К третьей группе относятся те факторы, на которые проще всего повлиять, — это выбор антипсихотика и возможность замены препарата, повышающего риск у данного пациента, на другой препарат, снижающий данный риск, в чем можно убедиться при дальнейшем мониторинге.

Фармакологические свойства отдельных антипсихотических препаратов: «пины», «доны», два «пипа» и «рип», а также другие

Здесь мы рассмотрим некоторые различия между 17 избранными антипсихотическими препаратами, опираясь на искусство и науку психофармакологии. Подробную информацию по назначению каждого конкретного препарата читатель сможет найти в книге *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*, которая является дополнением к данному учебнику, а также в других справочниках. Фармакологические свойства, представленные на рисунках следующего раздела, являются умозрительными и не претендуют на количественную точность. Они представлены в двух вариантах: в виде строки из упорядоченных ячеек, отражающих аффинность связывания препарата с различными рецепторами, которая располагается под рисунком, демонстрирующим наиболее важные свойства связывания данного лекарственного препарата. Для каждого из препаратов приводятся те же строки с ячейками, которые ранее были представлены на рисунках данной главы, содержащих все препараты, разделенные на категории (например, рис. 5.24). Как и прежде, рецепторы, сродство к которым выражено сильнее, чем сродство к D_2-рецепторам, расположены левее D_2-рецепторов, а те, к которым сродство выражено слабее, расположены правее D_2-рецепторов. Как упоминалось ранее, для всех препаратов подразумеваются антипсихотические дозировки, при которых достигается занятость 60% D_2-рецепторов и более (см. рис. 5.23). Таким образом, все рецепторы, представленные слева от D_2-рецепторов, оказываются занятыми на 60% и более при применении антипсихотических дозировок. Однако при связывании с теми рецепторами, которые расположены левее D_2-рецепторов, возможно развитие клинически значимого действия даже при использовании меньших доз, чем те, что применяются для лечения психозов. Те рецепторы, которые располагаются правее D_2-рецепторов, при применении антипсихотических дозировок оказываются заняты менее чем на 60%. Справа от D_2-рецепторов в порядке уменьшения сродства располагаются те рецепторы, воздействие на которые потенциально клинически значимо, несмотря на меньшую степень их занятости (по сравнению с D_2-рецепторами). Чем правее расположены рецепторы, тем меньше степень их занятости. В случае назначения более низких доз препарата, чем те, которые применяются при лечении психоза, степень занятости этих рецепторов будет еще более низкой. Интересно, что не существует двух атипичных антипсихотиков с идентичными фармакологическими профилями связывания, хотя многие свойства у разных препаратов схожи. Отличительные фармакологические свойства каждого антипсихотика необходимо знать, чтобы уметь наилучшим образом подобрать лекарственный препарат для каждого конкретного пациента.

«Пины»

Клозапин

Клозапин, антагонист серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов и дофаминовых D_2-рецепторов, или антагонист серотонина и дофамина (рис. 5.45) считается прототипом атипичных антипсихотиков и обладает одним из самых сложных фармакологических профилей среди всех атипичных антипсихотических препаратов. Хотя обычно выбираются такие дозы антипсихотических препаратов, при приеме которых заблокированными оказываются около 60% D_2-рецепторов (см. рис. 5.23), для клозапина по неизвестным причинам этот показатель может быть меньшим. Клозапин был первым антипсихотиком, который отнесли к группе атипичных антипсихотических препаратов, то есть в меньшей степени вызывающих экстрапирамидные побочные эффекты или не вызывающих их вовсе, а также не приводящих к развитию поздней дискинезии и гиперпролактинемии. Несмотря на сложный фармакологический профиль, атипичные свойства клозапина связаны в наибольшей степени с антагонизмом в отношении серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов, который дополняет антагонизм к D_2-рецепторам, свойственный традиционным антипсихотикам. Сочетание антагонистического действия в отношении серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов и дофаминовых D_2-рецепторов стало типовой характеристикой всего класса атипичных антипсихотических препаратов. Интересно, насколько сложен профиль связывания клозапина с различными рецепторами (см. рис. 5.45) и к скольким рецеп-

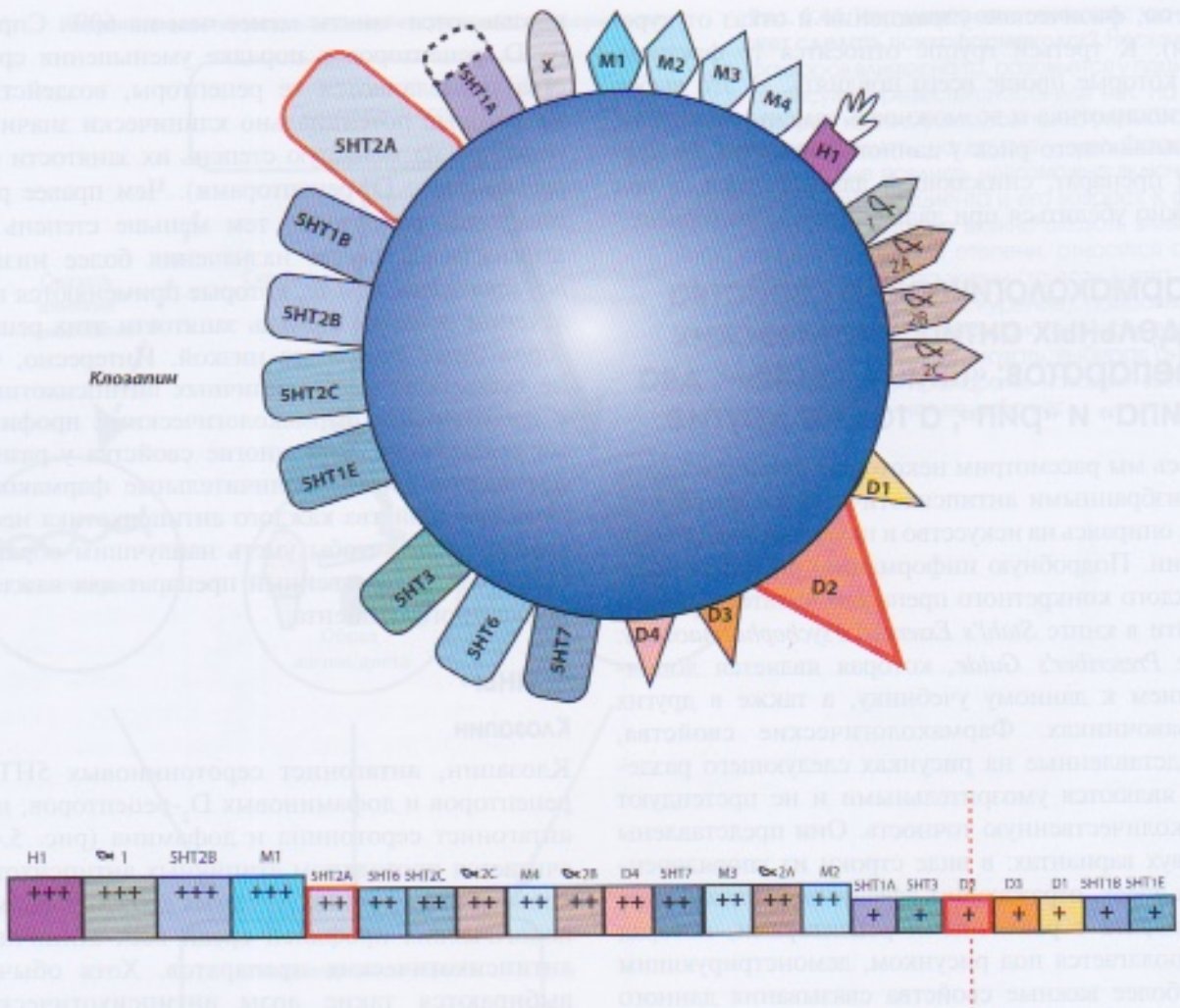


Рис. 5.45. Клозапин: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На данном рисунке представлены наиболее значимые свойства клозапина, имеющего, пожалуй, один из самых сложных профилей связывания среди всех психотропных препаратов. Свойства связывания клозапина с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, биологического вида, а также от одной лаборатории к другой. На этом рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания клозапина с рецепторами. Данные представления постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными. Помимо антагонизма к серотониновым $5HT_{2A}$-рецепторам и дофаминовым D_2-рецепторам (свойства антагониста серотонина и дофамина), у клозапина было обнаружено сродство ко множеству других рецепторов, аффинность связывания со многими из них превосходит таковую с D_2-рецепторами. Неизвестно, какими из этих свойств объясняется особая эффективность клозапина или его специфические побочные эффекты

торам он имеет более выраженное сродство, чем к D_2-рецепторам!

Клозапин является единственным атипичным антипсихотическим препаратом, который признается особенно эффективным в тех случаях, когда применение других антипсихотиков не дает эффекта, и поэтому является «золотым стандартом» эффективности лечения шизофрении. Клозапин также может занимать особую нишу в лечении психотических пациентов, проявляющих агрессию и насилие. Неизвестно, с каким фармакологическим свойством связана такая высокая эффективность клозапина, однако маловероятно, что она связана только с антагонизмом в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, поскольку клозапин может демонстрировать бóльшую эффективность, чем другие атипичные антипсихотики, обладающие данным свойством. Пациенты, получающие терапию клозапином, иногда могут переживать «пробуждение» (в понимании Оливера Сакса), которое характеризуется возвращением к практически нормальному уровню когнитивного, межличностного и профессионального функционирования, а не просто значительной редукцией позитивных психотических симптомов. Однако такие

случаи, к сожалению, редки. Тем не менее сам факт возможности подобных «пробуждений» дает надежду на то, что рано или поздно за счет правильного сочетания фармакологических механизмов пациенты с шизофренией смогут обрести состояние благополучия. «Пробуждения» при лечении другими атипичными антипсихотиками наблюдались крайне редко, но при лечении традиционными антипсихотиками они не наблюдались практически никогда.

Клозапин также является единственным антипсихотическим препаратом, при приеме которого у пациентов с шизофрений отмечается достоверное снижение риска совершения самоубийства. Кроме того, клозапин может снижать тяжесть поздней дискинезии у некоторых пациентов, особенно при длительном лечении. Хотя клозапин и является антагонистом серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов и дофаминовых D_2-рецепторов, механизм, лежащий в основе его явно более выгодного в сравнении с другими антипсихотиками профиля эффективности, остается предметом оживленных дискуссий. Очевидно, что дело не в антагонизме к $5HT_{2A}$-рецепторам и D_2-рецепторам, присущем многим другим препаратам, поэтому вопрос заключается в следующем: эта высокая эффективность объясняется уникальным сочетанием свойств связывания клозапина с различными рецепторами или же причина состоит в каком-то еще не выясненном механизме действия данного препарата?

Применение клозапина также связано с высоким риском развития опасного для жизни, а иногда и летального осложнения — агранулоцитоза, который развивается у 0,5—2% пациентов. По этой причине контроль показателей крови необходим на протяжении всего периода лечения пациента клозапином. Клозапин также повышает риск развития судорог, особенно при приеме высоких доз. Данный препарат может оказывать выраженное седативное действие, вызывать повышенное слюноотделение, повышать риск развития миокардита, а также он связан с наибольшей степенью увеличения массы тела и, пожалуй, с самым высоким риском развития кардиометаболических нарушений среди всех антипсихотиков. Таким образом, клозапин может обладать наибольшей эффективностью среди всех атипичных антипсихотиков, но при этом он же связан с наибольшим количеством побочных эффектов среди всех препаратов данной группы.

Из-за описанных рисков развития побочных эффектов клозапин не рассматривается в качестве препарата первой линии, но используется в тех случаях, когда применение других антипсихотических препаратов не дало результата. Механизмы, за счет которых клозапин вызывает агранулоцитоз, миокардит и судороги, в полной мере не выяснены, хотя увеличение массы тела может быть связано с блокированием клозапином как гистаминовых H_1-рецепторов, так и серотониновых $5HT_{2C}$-рецепторов (см. рис. 5.29, А, 5.36, 5.39, А). Седация, вероятно, связана с выраженным антагонистическим действием клозапина в отношении мускариновых M_1-рецепторов, гистаминовых H_1-рецепторов и α_1-адренорецепторов (см. рис. 5.36, 5.39, А, 5.40, А). Выраженное блокирование мускариновых рецепторов может также являться причиной повышенного слюноотделения, особенно при применении высоких доз, а также вызывать тяжелые запоры, приводящие даже к паралитической кишечной непроходимости. От других антипсихотических препаратов клозапин также отличается наиболее высоким риском развития кардиометаболических нарушений, включая повышение концентрации триглицеридов в плазме натощак и увеличение резистентности к инсулину за счет неизвестного, но предполагаемого фармакологического механизма (рецептор «X» на рис. 5.42). Вследствие этих побочных эффектов, а также в связи с необходимостью контроля показателей крови, применение клозапина в клинической практике ограничено, возможно, даже слишком ограничено. Важно не забывать о том, как и каким пациентам следует назначать клозапин, поскольку для многих из них данный препарат остается средством оказания мощного терапевтического воздействия.

Оланзапин

Данный препарат сходен по химической структуре с клозапином и также является антагонистом серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов и дофаминовых D_2-рецепторов. Однако оланзапин характеризуется бóльшим антипсихотическим потенциалом, чем клозапин, а также обладает некоторыми отличительными фармакологическими (рис. 5.46) и клиническими свойствами. Атипичность оланзапина проявляется в том, что он обычно не вызывает экстрапирамидные симптомы не только в средних антипсихотических дозах, но и при назначении высоких антипсихотических доз. Оланзапин не обладает чрезвычайно сильными седативными свойствами, характерными для клозапина, однако у некоторых пациентов может вызывать седацию за счет антагонистического действия в отношении мускариновых M_1-рецепторов, гистаминовых H_1-рецепторов и α_1-адренорецепторов (см. рис. 5.36, 5.39, А,

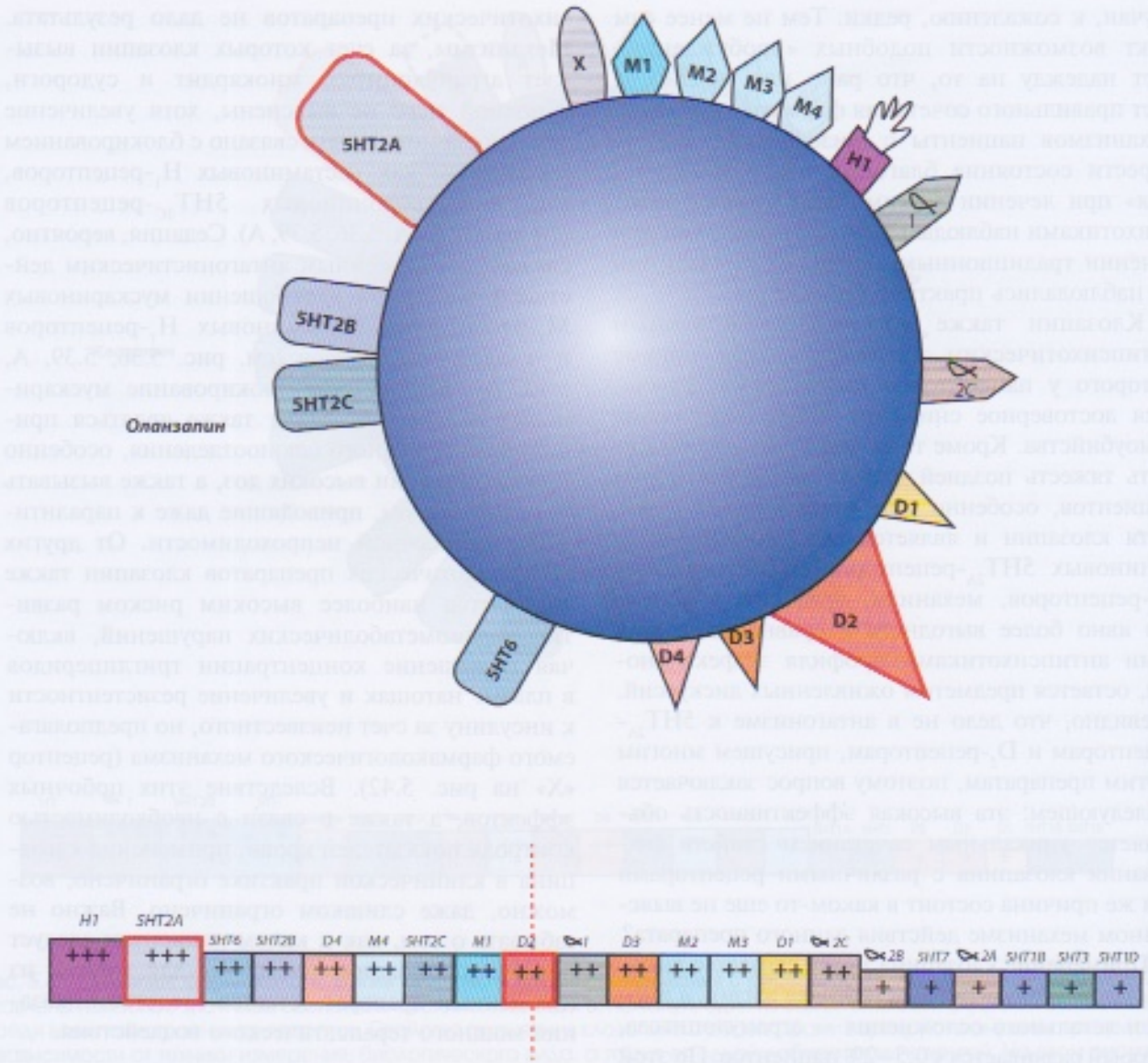


Рис. 5.46. Оланзапин: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания оланзапина с рецепторами. Оланзапин отличается сложными фармакологическими свойствами, которые в чем-то сходны с таковыми у клозапина. Сродство оланзапина к некоторым рецепторам превосходит по силе его сродство к D_2-рецепторам: наиболее выражена аффинность связывания препарата с гистаминовыми H_1-рецепторами и серотониновыми $5HT_{2A}$-рецепторами. Антагонизм оланзапина к $5HT_{2C}$-рецепторам может способствовать эффективности препарата в отношении аффективных и когнитивных симптомов, однако сочетание данного свойства с антагонизмом к гистаминовым H_1-рецепторам может также способствовать увеличению массы тела. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания оланзапина с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

5.40, А). Даже длительное применение оланзапина редко приводит к повышению концентрации пролактина. Оланзапин неизменно связывают с увеличением массы тела, которое имеет место, вероятно, из-за его антигистаминных свойств, а также вследствие антагонизма в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов (рис. 5.36 и 5.46). Препарат входит в число антипсихотиков, обладающих наиболее выраженным риском развития кардиометаболических нарушений, поскольку значительно увеличивает концентрацию триглицеридов натощак и повышает резистентность к инсулину. Вероятно, подобное действие реализуется за счет неизвестного фармакологического механизма, который, как полагают, срабатывает при лечении некоторыми атипичными антипсихотиками, как минимум у некоторых пациентов (рецептор «X» на рис. 5.42 и 5.46).

В клинической практике оланзапин, как правило, применяется в более высоких дозах (>15 мг/сут), чем те, которые были изначально исследованы и одобрены для применения (10–15 мг/сут). Это связано с предположением о том, что более высокие дозы связаны не только с большей эффективностью (то есть с улучшением клинической симптоматики), но и с большей результативностью (то есть с лучшим клиническим исходом, оцениваемым на основе соотношения эффективности и безопасности), особенно в условиях стационарного лечения, где доза может превышать 40 мг/сут (офф-лейбл). Оланзапин способствует улучшению в сфере настроения, причем не только у пациентов с шизофренией, но и у пациентов с биполярным расстройством и резистентной к лечению депрессией, особенно в сочетании с антидепрессантами, например с флуоксетином. Некоторые аспекты выраженной эффективности оланзапина в отношении аффективных симптомов, вероятно, можно объяснить антагонизмом данного препарата к $5HT_{2C}$-рецепторам, а также его слабым антагонистическим действием на $5HT_7$-рецепторы и α_2-адренорецепторы (см. рис. 5.36 и 5.46), особенно при сочетании указанных свойств с антагонизмом к $5HT_{2C}$-рецепторам антидепрессанта флуоксетина (см. главу 7).

Для пациентов с существенным увеличением массы тела либо для тех пациентов, у которых имеются значительные кардиометаболические нарушения, такие как дислипидемия (повышение концентрации триглицеридов натощак) или диабет, оланзапин можно считать препаратом второй линии. Однако выбор оланзапина может быть подходящим в том случае, когда препараты с более низким риском увеличения массы тела и развития кардиометаболических нарушений оказываются недостаточно эффективными, поскольку для некоторых пациентов оланзапин зачастую оказывается более эффективным, чем другие препараты, особенно при применении более высоких доз и при лечении в условиях стационара. Применение любого атипичного антипсихотика требует мониторинга не только его эффективности, но и возможных рисков, включая кардиометаболические. Решение о назначении любого препарата является компромиссом между преимуществами и рисками, которые должны учитываться индивидуально для каждого конкретного пациента и каждого конкретного препарата. Оланзапин доступен в форме таблеток, диспергируемых в полости рта, в виде раствора для внутримышечного введения при острых состояниях, а также в форме для внутримышечного введения с пролонгированным 4-недельным действием.

Кветиапин

Кветиапин также по химической структуре схож с клозапином и является антагонистом серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов и дофаминовых D_2-рецепторов. Однако кветиапин обладает и некоторыми другими фармакологическими свойствами, особенно отличающимися при применении различных доз и разных лекарственных форм для перорального приема (рис. 5.47). Суммарное фармакологическое действие кветиапина реализуется не только за счет самого кветиапина, но и благодаря его активному метаболиту норкветиапину. Норкветиапин обладает уникальными, отличающимися от кветиапина, фармакологическими свойствами: в частности он ингибирует обратный захват норадреналина за счет воздействия на норадреналиновые транспортёры (NET, norepinephrine transporter), является антагонистом $5HT_7$-, $5HT_{2C}$-рецепторов и α_2-адренорецепторов, а также частичным агонистом $5HT_{1A}$-рецепторов. Все эти свойства вносят свой вклад в общий профиль клинического действия кветиапина, в особой степени способствуя реализации его выраженного антидепрессивного действия (см. рис. 5.47). Кветиапин имеет очень сложный профиль свойств связывания, проявляя сродство к множеству рецепторов. При этом сродство кветиапина ко многим рецепторам превосходит таковое к D_2-рецепторам. Это может объяснять, почему кветиапин представляет собой нечто гораздо большее, чем просто антипсихотик.

Другая лекарственная форма — другой препарат? Кветиапин — очень интересный препарат, поскольку в зависимости от дозы и лекарственной формы он действует как несколько различных лекарственных средств. Кветиапин выпускается в формах с немедленным высвобождением (IR, immediate release) и с замедленным высвобождением (XR, extended release). Форма IR характеризуется достаточно быстрым началом и короткой продолжительностью действия, хотя большинству пациентов требуется именно однократный прием препарата в течение дня. Обычно пациенты принимают кветиапин на ночь, поскольку седативное действие данного препарата (реализуемое во многом благодаря антигистаминным свойствам) наиболее выражено на пике его концентрации в плазме, который отмечается спустя короткое время после приема. В определенном смысле это делает кветиапин

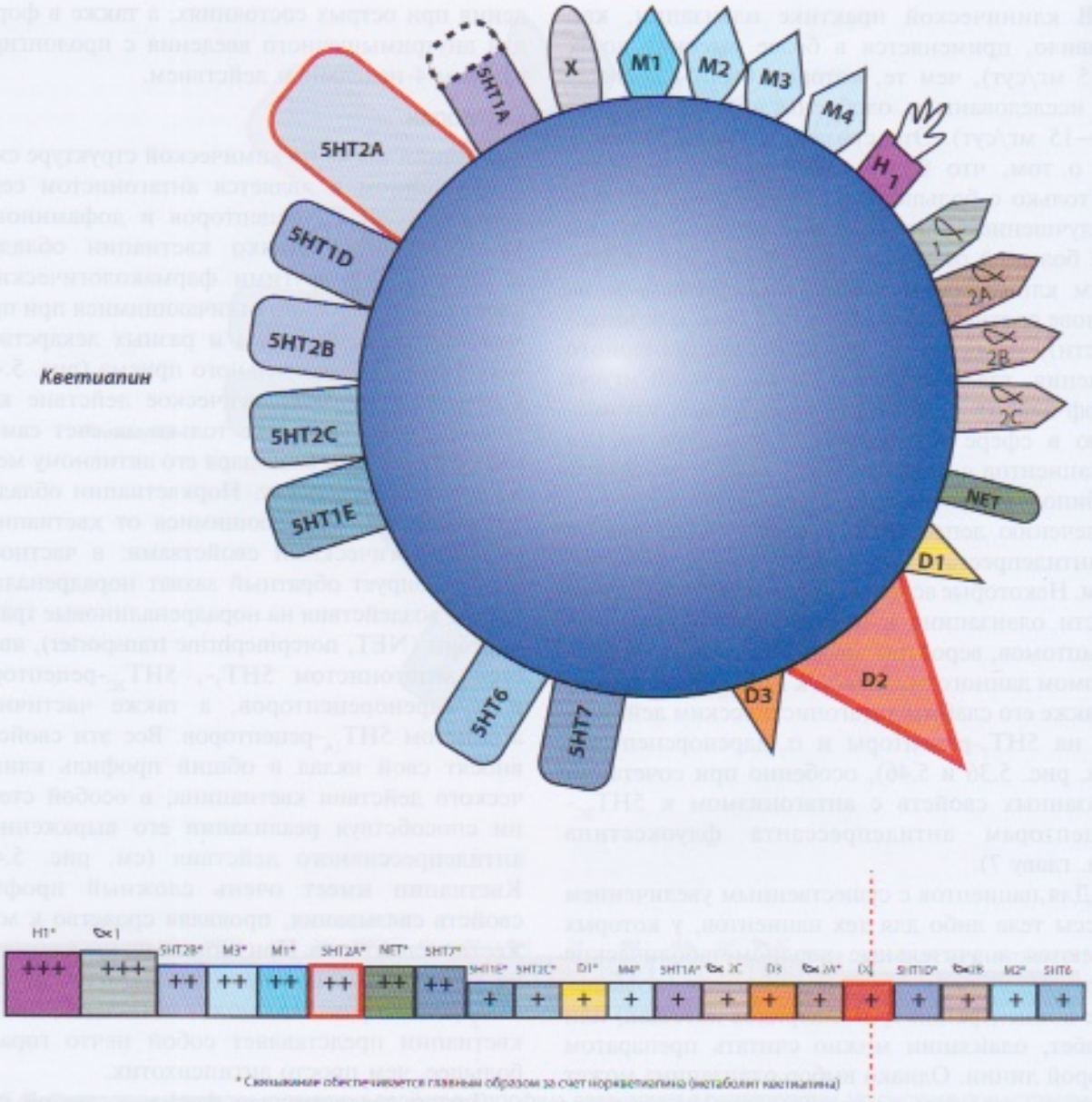


Рис. 5.47. Кветиапин: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания кветиапина и норкветиапина с рецепторами. Фактически сродство кветиапина к D_2-рецепторам не является особенно сильным. С выраженным антагонизмом кветиапина к H_1-рецепторам, вероятно, связано его снотворное действие, а также его способность корригировать нарушения сна как при биполярной и униполярной депрессиях, так и при тревожных расстройствах. Однако с этим свойством может быть связана дневная седация, особенно учитывая наличие у кветиапина еще и антагонизма к мускариновым M_1-холинорецепторам и α_1-адренорецепторам. Недавно был обнаружен потенциально важный активный метаболит кветиапина — норкветиапин. Норкветиапин может обеспечивать дополнительное воздействие на другие рецепторы, которые обозначены звездочкой на схеме профиля связывания. Частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов, ингибирование норадреналиновых транспортёров (NET, norepinephrine transporter) и антагонизм к $5HT_{2C}$-рецепторам могут быть связаны со способностью кветиапина нормализовывать настроение, а также с улучшением когнитивных функций при приеме данного препарата. Тем не менее сочетание антагонизма к $5HT_{2C}$-рецепторам с антагонизмом к H_1-рецепторам может способствовать увеличению массы тела. Антагонизм в отношении мускариновых холинорецепторов может приводить к антихолинергическим побочным эффектам. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания кветиапина с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

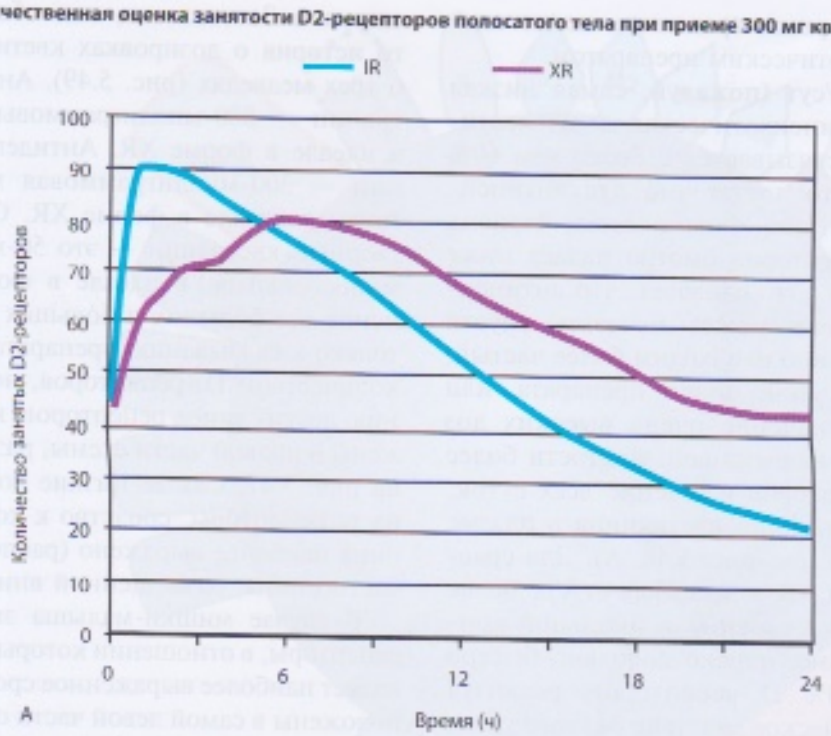
идеальным снотворным средством, но не идеальным антипсихотическим препаратом.

В дозе 300 мг/сут (пожалуй, самая низкая эффективная антипсихотическая доза) кветиапин IR быстро связывается с более чем 60% D_2-рецепторов, что достаточно для антипсихотического действия, однако затем степень занятости D_2-рецепторов быстро падает ниже 60% (рис. 5.48, А). Это означает, что антипсихотический эффект может исчезать спустя несколько часов либо необходим более частый, чем один раз в сутки, прием препарата, или же требуется назначение очень высоких доз для поддержания надлежащей занятости более чем 60% D_2-рецепторов в течение всех суток, поскольку концентрация кветиапина в плазме быстро снижается (см. рис. 5.48, А). Для сравнения, кветиапин XR в дозе 300 мг/сут более медленно достигает своей максимальной концентрации в плазме, однако довольно быстро связывается с 60% D_2-рецепторов, реализуя свое антипсихотическое действие без того уровня седации, который присущ кветиапину IR. Продолжительность действия кветиапина XR (с занятостью более чем 60% D_2-рецепторов) на несколько часов больше, чем у кветиапина IR (см. рис. 5.48, А).

Максимальная дозировка кветиапина применяется исключительно в случаях резистентности к терапии. При приеме кветиапина IR в дозе 800 мг/сут занятость более чем 60% D_2-рецепторов продолжается лишь в течение 12 ч — соответственно, к концу дня возникает риск экзацербации симптомов. При применении кветиапина XR в аналогичной дозе занятость D_2-рецепторов в полной мере поддерживается на необходимом уровне до следующего приема препарата через 24 ч (рис. 5.48, Б). Таким образом, XR-форма идеальна в качестве антипсихотика, поскольку при ее применении отмечается менее выраженная седация на пике концентрации, а действие препарата продолжается в течение всего дня. Однако XR-форма не идеальна в качестве снотворного, поскольку после приема препарата пиковая концентрация в плазме достигается спустя значительный промежуток времени, что приводит к задержке наступления сна. При этом после пробуждения в организме пациента будет сохраняться значительная остаточная концентрация препарата, которая повышает вероятность развития состояния, по своим проявлениям схожего с похмельем.

Другая дозировка — другой препарат? Если фармакология частичных агонистов D_2-рецепторов, таких как арипипразол, — это сказка о Златовласке, как обсуждалось выше, то история о дозировках кветиапина — сказка о трех медведях (рис. 5.49). Антипсихотик кветиапин — 800-миллиграммовый папа-медведь, в идеале в форме XR. Антидепрессант кветиапин — 300-миллиграммовая мама-медведица, также в идеале в форме XR. Седативный снотворный кветиапин — это 50-миллиграммовый мишка-малыш, в идеале в форме IR. Применение все бóльших и бóльших доз приводит не только к связыванию препарата со все бóльшим количеством D_2-рецепторов, но и к блокированию других типов рецепторов, которые расположены в правой части схемы, размещенной внизу на рис. 5.47. Самые низкие дозы воздействуют на те рецепторы, сродство к которым у кветиапина наиболее выражено (расположены в левой части схемы, размещенной внизу на рис. 5.47).

В случае мишки-малыша значимы лишь те рецепторы, в отношении которых кветиапин проявляет наиболее выраженное сродство — они расположены в самой левой части схемы, размещенной внизу на рис. 5.47. В первую очередь к ним относятся гистаминовые H_1-рецепторы, которые блокируются кветиапином, то есть реализуется антигистаминное действие препарата. При применении формы IR почти все H_1-рецепторы оказываются заблокированы спустя минуты после перорального приема препарата (рис. 5.50, А), что увеличивает вероятность быстрого наступления сна. При использовании же формы кветиапина XR (см. рис. 5.50, Б) нужная степень занятости H_1-рецепторов достигается только к тому времени, когда уже пора просыпаться, если препарат был принят на ночь. Кроме того, в форме IR кветиапин быстро освобождает H_1-рецепторы, что уменьшает риск развития состояния, схожего по своим проявлениям с похмельем (см. рис. 5.50, А), в случае с формой XR данная ситуация выглядит полностью противоположным образом (см. рис. 5.50, Б). Дозировки мишки-малыша не одобрены для использования в качестве снотворного средства, их применение может оказаться дорогостоящим и нести риски развития метаболических нарушений, поэтому не рассматривается в качестве терапии первой линии при нарушениях сна. Следует отметить, независимо от формы препарата, очень небольшое число связываемых с антидепрессивным действием $5HT_{2C}$-рецепторов и транспортёров норадреналина окажется заблокированным, чего недостаточно для реализации антидепрессивного эффекта. Точно так же, поскольку количество занятых препаратом D_2-рецепторов будет значительно ниже 60%,



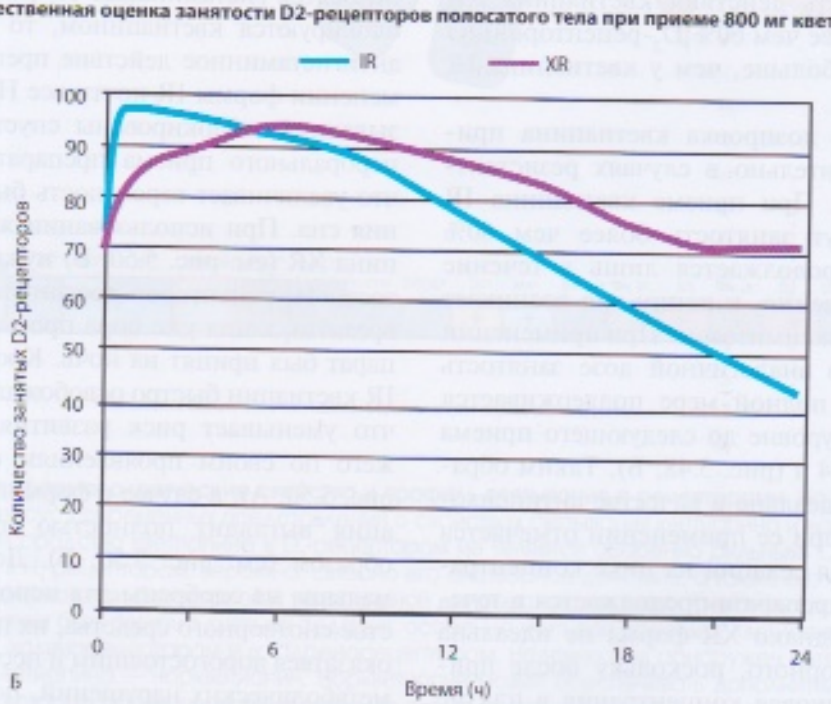


Рис. 5.48. Количественная оценка занятости D_2-рецепторов полосатого тела при применении различных доз кветиапина. При приеме кветиапина количество занятых препаратом D_2-рецепторов полосатого тела зависит как от дозы, так и от лекарственной формы. (А) При приеме 300 мг кветиапина IR (immediate release, форма немедленного высвобождения) количество занятых препаратом D_2-рецепторов быстро нарастает примерно до 90% и затем так же быстро снижается. При приеме 300 мг кветиапина XR (extended release, форма замедленного высвобождения) количество занятых препаратом D_2-рецепторов нарастает примерно до 80% в течение 6 ч, а затем плавно снижается на протяжении следующих 18 ч. (Б) При приеме 800 мг кветиапина IR количество занятых препаратом D_2-рецепторов быстро нарастает практически до 100%, а затем довольно быстро снижается, хотя и не так стремительно, как при применении более низкой дозы. При приеме 800 мг кветиапина XR количество занятых препаратом D_2-рецепторов нарастает до более 90% в течение 6 ч, а затем плавно снижается примерно до 70% на протяжении следующих 18 ч

Рис. 5.49. Профиль связывания кветиапина с рецепторами при применении различных доз. Сродство кветиапина к тем или иным рецепторам отличается в зависимости от применяемой дозы препарата. При применении антипсихотических доз (то есть до 800 мг/сут) кветиапин обладает достаточно широким профилем связывания, воздействуя на различные серотонинергические, мускариновые и α-адренергические рецепторы. Также имеет место блокирование гистаминовых H_1-рецепторов. В антидепрессивных дозах (то есть около 300 мг/сут) профиль связывания кветиапина более селективен и в основном представлен воздействием на D_2-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_{1A}$-рецепторы, а также ингибированием норадреналиновых транспортёров. В седативно-снотворных дозах (то есть 50 мг/сут) наиболее выраженным фармакологическим свойством кветиапина является антагонизм в отношении гистаминовых H_1-рецепторов. ЧА — частичный агонист

такой дозировки окажется недостаточно и для развития антипсихотического эффекта.

Мама-медведица — медведь удивительный по многим причинам. Хотя кветиапин разрабатывался как антипсихотический препарат, также было отмечено его антидепрессивное действие у пациентов с биполярной и униполярной депрессией наряду со снотворным эффектом и редукцией психотических симптомов. В течение длительного времени клинические исследования неоднократно показывали, что при биполярной депрессии кветиапин в дозе порядка 300 мг обладает наиболее выраженным антидепрессивным действием по сравнению с любыми другими препаратами. Сначала с фармакологической точки зрения это никак не согласовывалось с антагонизмом к $5HT_{2A}$-рецепторам, D_2-рецепторам и антигистаминными свойствами кветиапина. Однако позже был открыт активный метаболит кветиапина — норкветиапин, обладающий свойствами ингибитора обратного захвата норадреналина (ИОЗН) и антагониста $5HT_{2C}$-рецепторов, причем данные свойства у норкветиапина значительно более выражены, чем у его «родителя» кветиапина. Оба этих отдельно взятых механизма могут увеличивать высвобождение как дофамина, так и норадреналина. Действуя совместно, они, по-видимому, оказывают синергетическое действие в дозах, меньших, чем те, что необходимы для блокирования 60% D_2-рецепторов (см. рис. 5.50, В и Г). В дополнение к этому кветиапин является частичным агонистом $5HT_{1A}$-рецепторов, а также антагонистом $5HT_7$-, α_2- и $5HT_{1B/D}$-рецепторов — данные свойства теоретически также связывают с антидепрессивным действием. Эти многочисленные фармакологические свойства, объединенные в одном лекарственном препарате, по-видимому, и привели к появлению антидепрессанта кветиапина, 300-миллиграммовой мамы-медведицы. В результате был осуществлен серьезный пересмотр взглядов на препарат, изначально разрабатывавшийся как антипсихотик для лечения шизофрении. Хотя обе формы — и IR (см. рис. 5.50, В), и XR (см. рис. 5.50, Г) — обладают антидепрессивным действием, форма XR демонстрирует более стабильную, сохраняю-

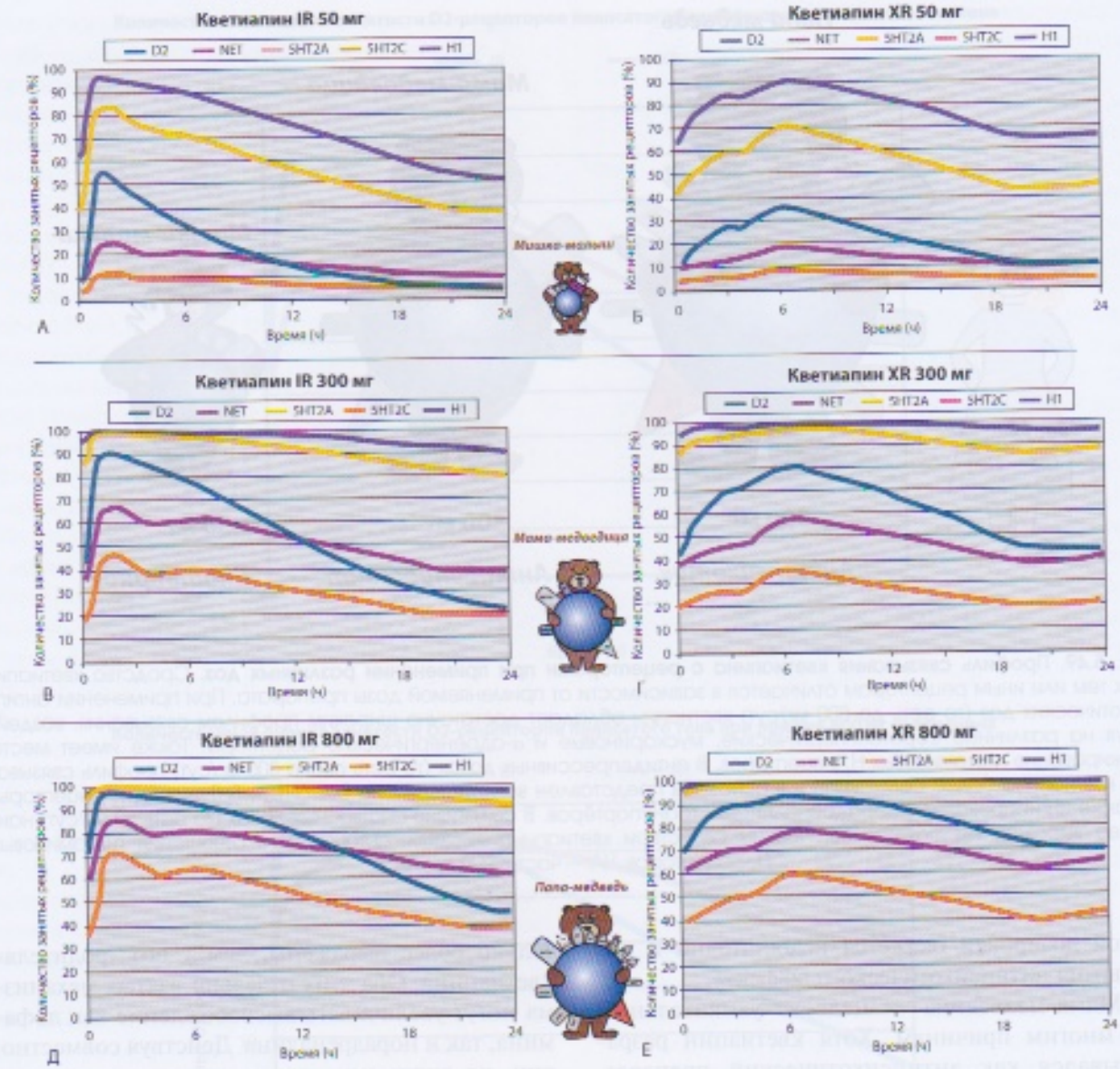


Рис. 5.50. Профиль связывания кветиапина с рецепторами при приеме различных доз и лекарственных форм. (А, Б) Здесь показана занятость различных рецепторов при применении кветиапина IR и кветиапина XR в дозе 50 мг/сут. Хотя в такой дозе кветиапин связывается со многими видами рецепторов, наиболее выражено его действие в отношении гистаминовых H_1-рецепторов. Этим объясняется использование кветиапина в качестве седативно-снотворного препарата в данной дозе. (В, Г) В антидепрессивных дозах наиболее выраженным действием кветиапина (как в форме IR, так и в форме XR) является антагонизм в отношении гистаминовых H_1-рецепторов и $5HT_{2A}$-рецепторов. Помимо этого, при применении таких доз препарата происходит связывание с D_2-рецепторами, норадреналиновыми транспортёрами (NET, norepinephrine transporter) и $5HT_{2C}$-рецепторами. (Д, Е) При применении антипсихотических доз кветиапина IR и XR также наиболее выражено антагонистическое действие кветиапина в отношении гистаминовых H_1-рецепторов и $5HT_{2A}$-рецепторов. Однако степень занятости D_2-, $5HT_{2C}$-рецепторов и транспортёров норадреналина выше, чем в случае применения более низких доз

щуюся на протяжении суток, занятость $5HT_{2C}$-рецепторов, норадреналиновых транспортёров, а также других ключевых рецепторов. По этой причине форма кветиапина XR теоретически является более предпочтительной при лечении депрессии. Кветиапин одобрен как для лечения биполярной депрессии, так и в качестве средства для аугментации СИОЗС/ИОЗСН при лечении униполярной депрессии при недостаточном ответе на монотерапию СИОЗС/ИОЗСН. Таким образом, при резистентной к лечению униполярной депрессии сочетание кветиапина с другими антидепрессантами из этих двух групп будет обладать тройным

действием на моноаминовые нейротрансмиттерные системы, увеличивая концентрации серотонина, дофамина и норадреналина. Концентрация серотонина в данном случае увеличивается за счет действия СИОЗС/ИОЗСН. Увеличение же концентраций дофамина и норадреналина происходит теоретически за счет антагонизма кветиапина/норкветиапина к $5HT_{2C}$-рецепторам, а также вследствие блокирования кветиапином и ИОЗСН норадреналиновых транспортёров в префронтальной коре. Одновременно с этим за счет антигистаминных свойств реализуется терапевтическое действие в отношении симптомов бессонницы и тревоги (см. рис. 5.50, В и Г).

Наконец, папа-медведь — это 800 мг кветиапина, которые полностью занимают как гистаминовые H_1-рецепторы, так и серотониновые $5HT_{2A}$-рецепторы на длительное время при использовании обеих форм, однако более стабильная занятость более чем 60% D_2-рецепторов достигается при применении формы XR (сравните рис. 5.50, Д и Е). Также при применении любой формы кветиапина отмечается занятость значительной части тех рецепторов, которые связаны с антидепрессивным эффектом. Однако блокирование такого количества $5HT_{2C}$-рецепторов и транспортёров норадреналина вовсе не требуется для развития антидепрессивного эффекта. Большинство исследований показывают, что даже 300 мг/сут эквивалентны по антидепрессивной эффективности дозе кветиапина в 600 мг. Доза кветиапина в 800 мг (см. рис. 5.50, Д и Е) является антипсихотической, для лечения депрессии она потенциально чрезмерна и переносится хуже.

Вне зависимости от дозы или лекарственной формы кветиапин очень атипичен, поскольку в любых дозах он практически не вызывает ни экстрапирамидных симптомов, ни повышения концентрации пролактина. Поэтому при лечении психозов у пациентов с болезнью Паркинсона кветиапин является предпочтительным атипичным антипсихотиком (как и клозапин). Кветиапин может вызывать увеличение массы тела, особенно при применении в средних и высоких дозах, поскольку он блокирует гистаминовые H_1-рецепторы (см. рис. 5.47). Антагонизм норкветиапина (активный метаболит кветиапина) к $5HT_{2C}$-рецепторам также может способствовать увеличению массы тела при применении средних и высоких доз кветиапина (см. рис. 5.47). Кветиапин может приводить к увеличению концентрации триглицеридов натощак и повышению резистентности к инсулину, особенно в средних и высоких дозах, со средним или высоким риском в сравнении с другими атипичными антипсихотиками. Вероятно, в основе этого лежит тот же неизвестный фармакологический механизм, который, как предполагают, присущ некоторым антипсихотическим препаратам (рецептор «Х» на рис. 5.42 и 5.47).

Азенапин

Азенапин является одним из новейших атипичных антипсихотиков (рис. 5.51). По химической структуре он схож с антидепрессантом миртазапином и разделяет с ним некоторые фармакологические свойства — антагонизм в отношении $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, H_1-рецепторов и α_2-рецепторов. Азенапин обладает и другими свойствами, которых нет у миртазапина, в частности антагонизмом к D_2-рецепторам, а также действием на многие другие подтипы серотониновых рецепторов (см. рис. 5.51). Все это дает основания полагать, что азенапин является антипсихотиком с антидепрессивным действием, но подтверждены лишь его антипсихотическое и антиманиакальное действия.

Азенапин необычен тем, что выпускается в сублингвальной форме, поскольку биодоступность препарата при проглатывании сильно снижается вследствие эффекта первого прохождения через печень. Площадь поверхности ротовой полости может ограничивать величину дозы, а также степень абсорбции препарата при назначении высоких доз, поэтому азенапин обычно принимают дважды в день, несмотря на длительный период полувыведения. Азенапин быстро абсорбируется при сублингвальном приеме и быстро достигает пиковой концентрации, в отличие от простых пероральных форм других антипсихотиков, например, оланзапина, который просто быстро растворяется во рту, но абсорбируется медленно. Теоретические соображения и практические наблюдения говорят о том, что при необходимости азенапин можно использовать в качестве быстродействующего перорального антипсихотического препарата, чтобы быстро «нагрузить» некоторых психотических и возбужденных пациентов, не прибегая к инъекционным формам. Один из побочных эффектов, развивающийся у некоторых пациентов при сублингвальном приеме азенапина, — гипестезия полости рта. Также пациентам следует воздержаться от приема пищи и жидкости в течение 10 мин после сублингвального приема азенапина во избежание вымывания пре-

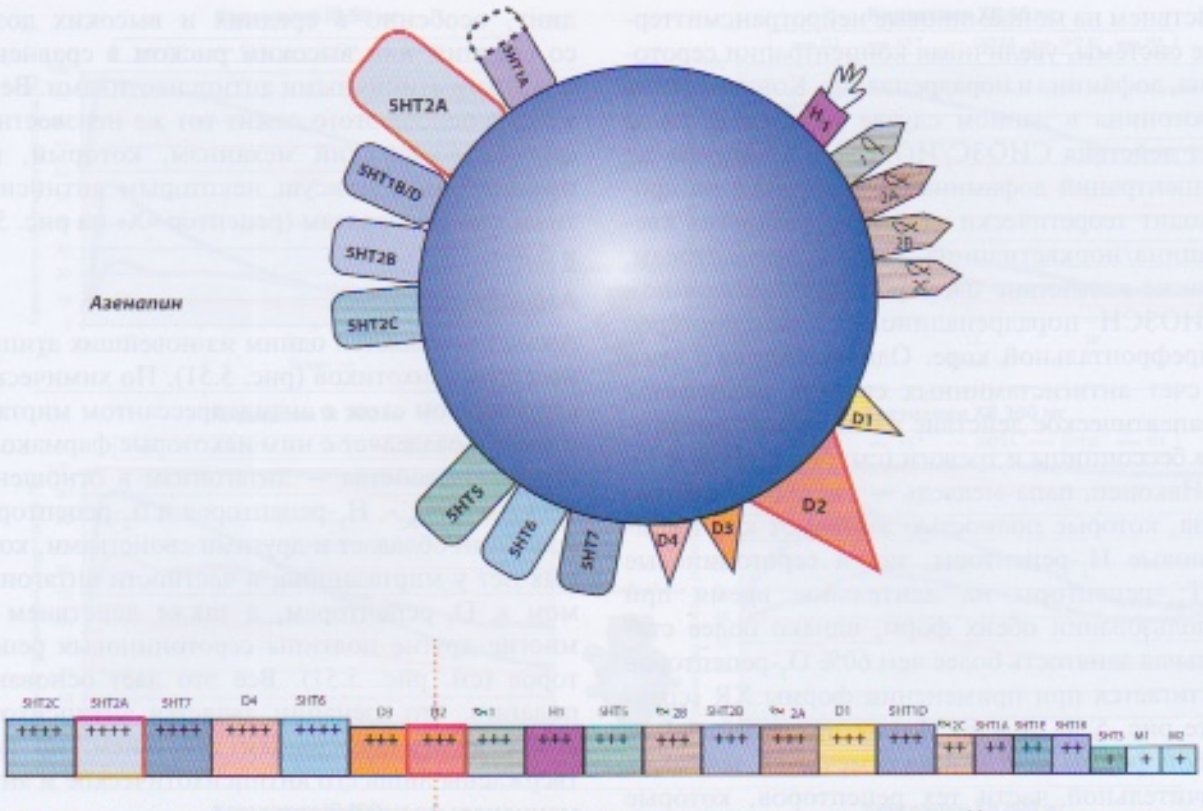


Рис. 5.51. Азенапин: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания азенапина с рецепторами. Азенапин имеет сложный профиль связывания с рецепторами. Сродство данного препарата к множеству типов серотонинергических и дофаминергических рецепторов выражено в большей степени, чем его сродство к D_2-рецепторам. В частности, антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов может способствовать эффективности препарата в отношении аффективных и когнитивных симптомов. Антагонизм к $5HT_7$-рецепторам может способствовать эффективности азенапина в отношении аффективных и когнитивных симптомов, а также в отношении нарушений сна. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания азенапина с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

парата из ротовой полости, где он абсорбируется, и попадания его в желудок, поскольку биодоступность препарата сильно снижается вследствие эффекта первого прохождения через печень. Азенапин может вызывать седацию, особенно в начале приема, однако он не обладает выраженным потенциалом развития экстрапирамидных симптомов или увеличения массы тела/дислипидемии, несмотря на его антагонизм к $5HT_{2C}$-рецепторам, а также слабые антигистаминные свойства.

Антагонизм азенапина к $5HT_{2C}$-, $5HT_7$-, $5HT_{1B/D}$-рецепторам и α_2-рецепторам, а также частичный агонизм данного препарата к $5HT_{1A}$-рецепторам, равно как и отдельные клинические наблюдения, свидетельствуют о возможном антидепрессивном действии азенапина. Антагонизм азенапина к $5HT_{2C}$-рецепторам способствует высвобождению дофамина и норадреналина в префронтальной коре, что гипотетически уменьшает проявления депрессии. Этот механизм проиллюстрирован на рис. 5.52, А и 5.52, Б. Связывание серотонина с $5HT_{2C}$-рецепторами, расположенными на ГАМКергических вставочных нейронах (как в стволе мозга, так и в префронтальной коре), в норме вызывает высвобождение ГАМК, которая воздействует на норадреналиновые и дофаминовые нейроны, подавляя высвобождение ими норадреналина и дофамина в префронтальной коре. Это воздействие на $5HT_{2C}$-рецепторы на уровне ствола мозга проиллюстрировано на рис. 5.52, А. Когда же эти $5HT_{2C}$-рецепторы блокируются, высвобождение норадреналина и дофамина в префронтальной коре дезингибируется, за счет чего теоретически и реализуется антидепрессивный эффект (см. рис. 5.52, Б). Антидепрессанты с доказанной эффективностью, такие как агомелатин, миртазапин и другие, обладают антагонизмом к $5HT_{2C}$-рецепторам.

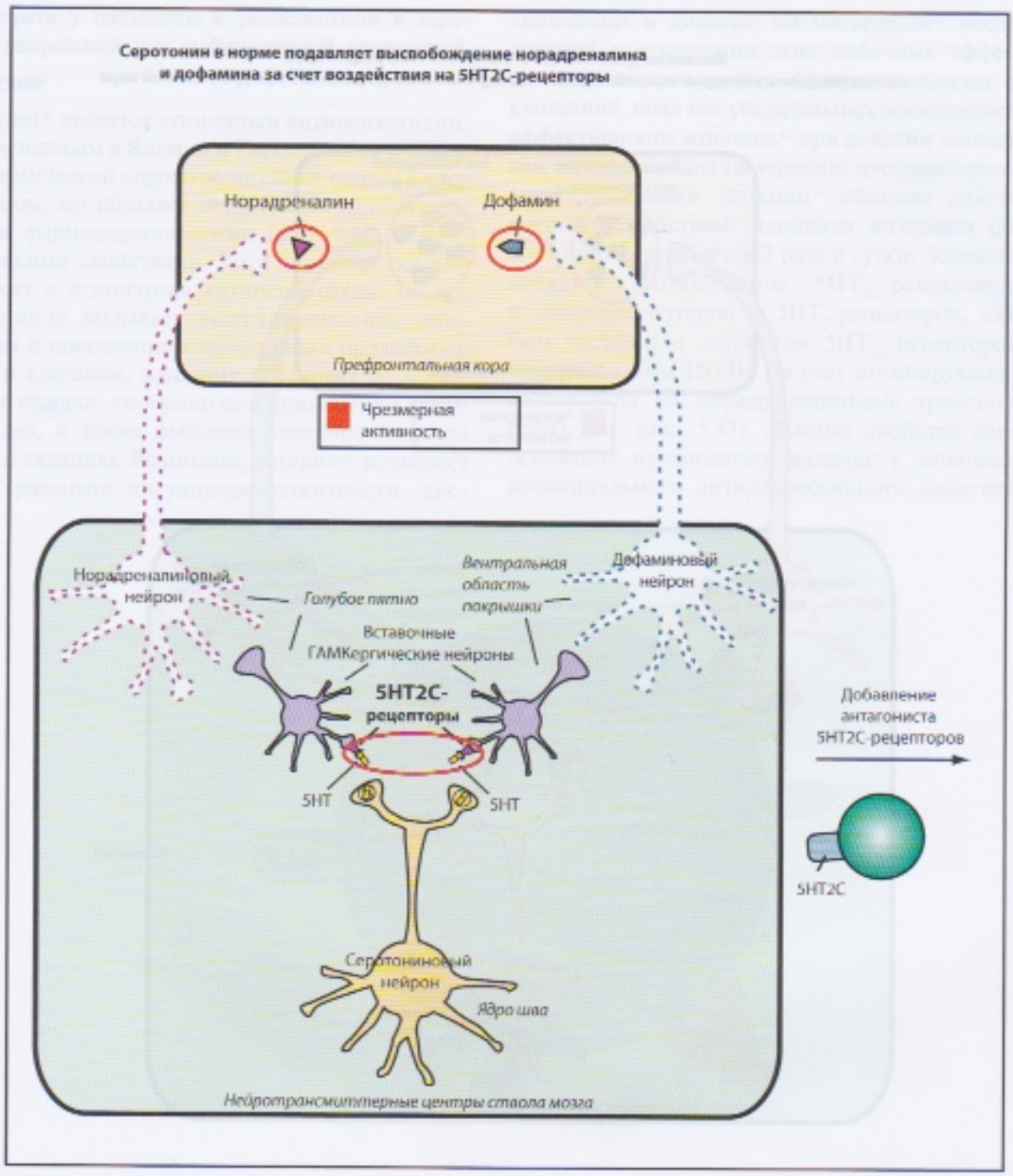


Рис. 5.52, А. Серотонин подавляет высвобождение норадреналина и дофамина. В норме связывание серотонина с $5HT_{2C}$-рецепторами, расположенными на ГАМКергических вставочных нейронах (красный овал снизу), приводит к подавлению высвобождения норадреналина и дофамина в префронтальной коре (красные круги сверху)

Но азенапин (как и другие атипичные антипсихотики) обладает не только антагонизмом к $5HT_{2C}$-рецепторам (см. рис. 5.51), но и многими другими выраженными фармакологическими свойствами, которые теоретически связаны с антидепрессивной эффективностью. В частности, антидепрессивное действие азенапина связывают с повышением концентраций норадреналина, серотонина и дофамина за счет антагонизма к α_2-адренорецепторам (см. главу 7), а также с потенцированием повышения концентрации серотонина в присутствии СИОЗС/ИОЗСН за счет антагонизма к $5HT_{1B/D}$-рецепторам и $5HT_7$-рецепторам (см. главу 7).

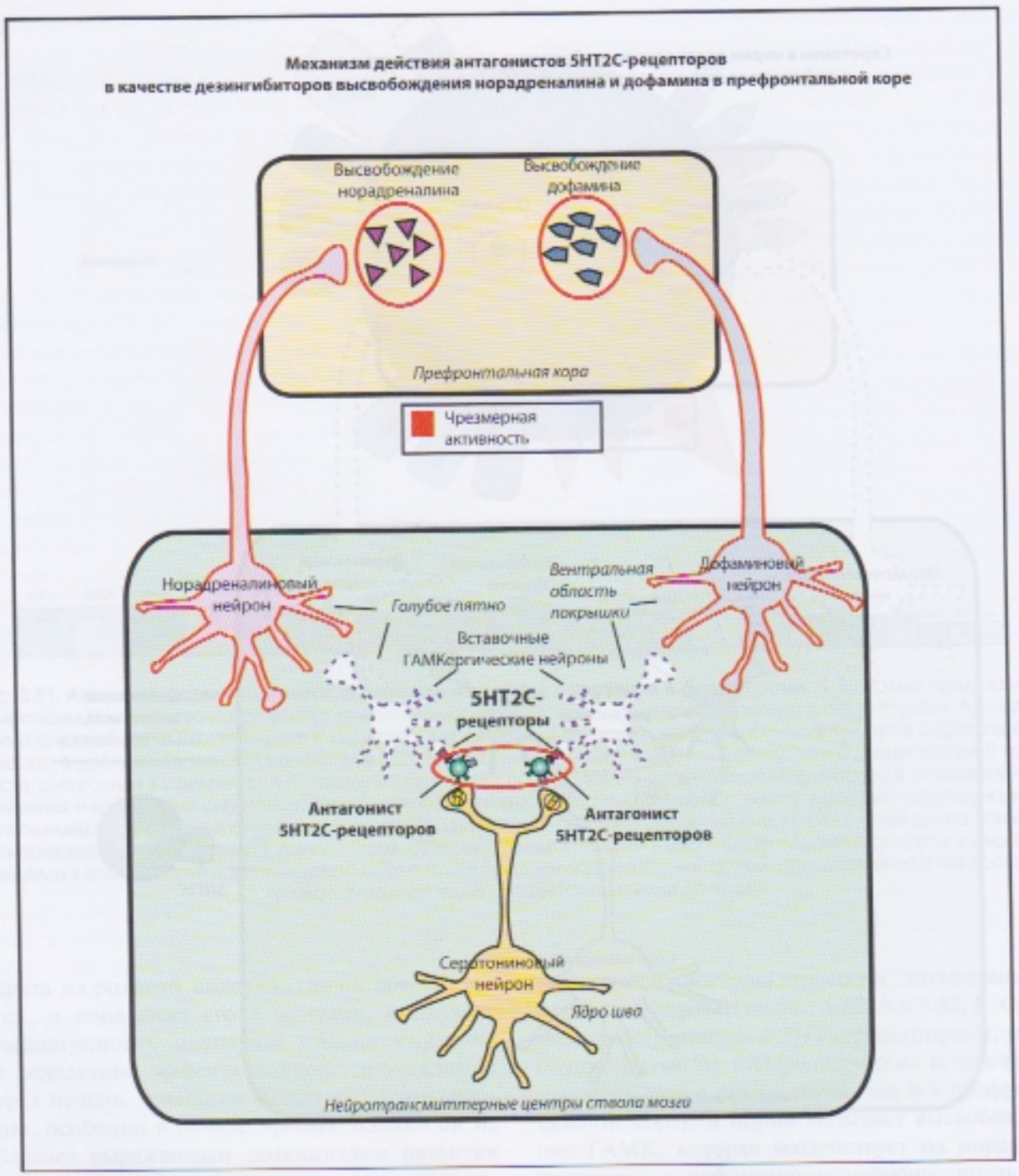


Рис. 5.52, Б. Антагонист $5HT_{2C}$-рецепторов дезингибирует высвобождение норадреналина и дофамина. Когда антагонист $5HT_{2C}$-рецепторов связывается с $5HT_{2C}$-рецепторами, расположенными на ГАМКергических вставочных нейронах (красный овал снизу), он не дает возможность серотонину связываться с этими рецепторами и тем самым препятствует подавлению высвобождения норадреналина и дофамина в префронтальной коре. Другими словами, антагонист $5HT_{2C}$-рецепторов дезингибирует высвобождение норадреналина и дофамина (красные круги сверху)

Эти же свойства азенапина, связанные с влиянием на моноамины, в доклинических моделях рассматривались также в качестве основы теоретического действия на негативные симптомы шизофрении. Ранние исследования продемонстрировали бóльшую эффективность азенапина в отношении негативных симптомов при шизофрении, чем у препарата сравнения, однако повторно данные результаты пока не были воспроизведены. Теоретически, очевидные антидепрессивные свойства азенапина еще предстоит тщательно изучить при применении данного

препарата у пациентов с резистентной к терапии депрессией или с биполярной депрессией.

Зотепин[Р]

Зотепин[Р] является атипичным антипсихотиком, применяемым в Японии и Европе, но не в США. По химической структуре зотепин[Р] сходен с клозапином, но обладает некоторыми отличительными фармакологическими (рис. 5.53) и клиническими свойствами. Хотя зотепин[Р] обычно относят к атипичным антипсихотикам, он все же иногда вызывает экстрапирамидные симптомы и повышение концентрации пролактина. Как и клозапин, зотепин[Р] повышает риск развития судорог, особенно при применении высоких доз, а также вызывает увеличение массы тела и седацию. Возможно, зотепин[Р] повышает риск развития инсулинорезистентности, дислипидемии и диабета, но масштабных исследований в отношении этих побочных эффектов пока не проводилось. Однако, в отличие от клозапина, пока нет убедительных доказательств эффективности зотепина[Р] при лечении пациентов, не отвечающих на терапию традиционными антипсихотиками. Зотепин[Р] обладает дозозависимым свойством удлинения интервала *QTc* и обычно применяется 3 раза в сутки. Зотепин[Р] является антагонистом $5HT_{2C}$-рецепторов, α_2-адренорецепторов и $5HT_7$-рецепторов, слабым частичным агонистом $5HT_{1A}$-рецепторов, а также слабым ИОЗН (за счет ингибирующего воздействия на норадреналиновые транспортёры) (см. рис. 5.53). Данные свойства дают основание предполагать наличие у зотепина[Р] потенциального антидепрессивного действия,

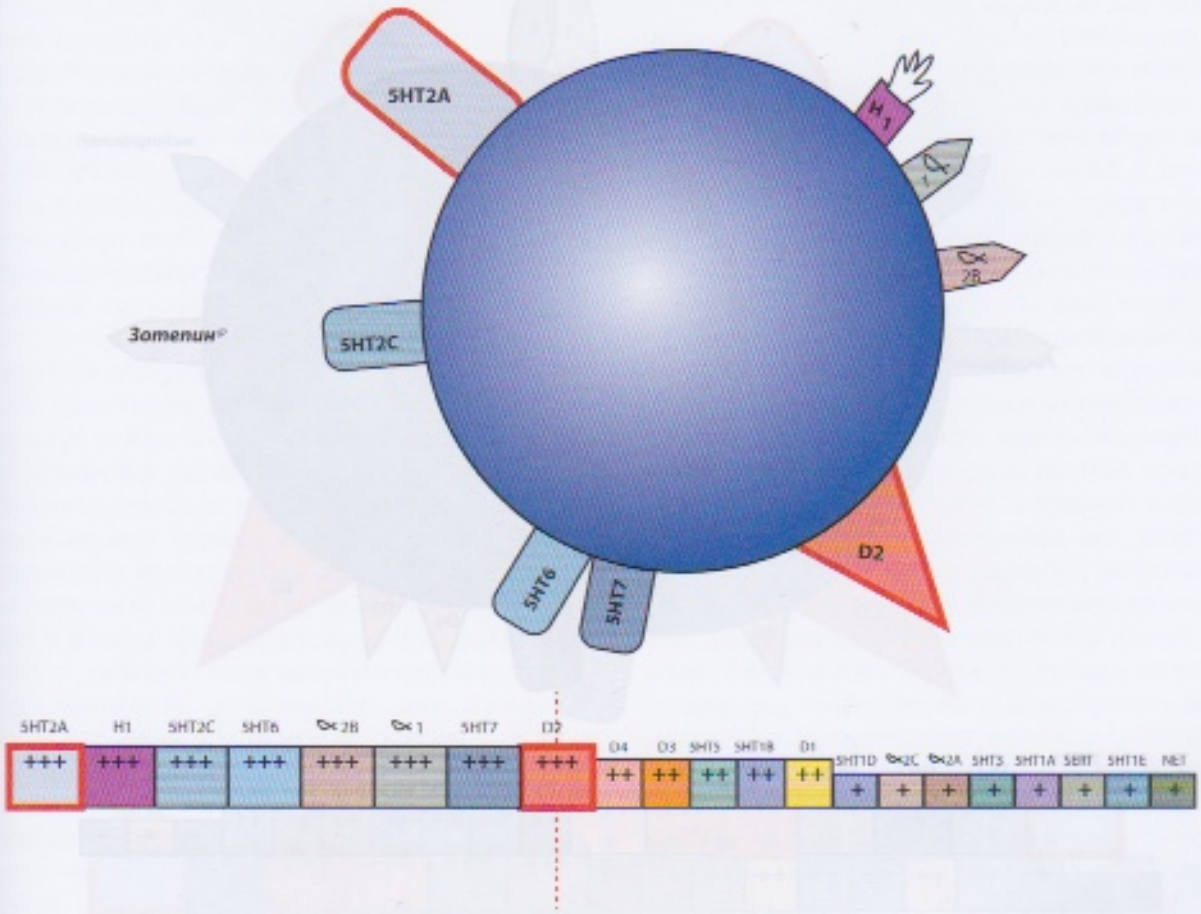


Рис. 5.53. Зотепин[Р]: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания зотепина[Р] с рецепторами. Антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов и гистаминовых H_1-рецепторов может способствовать увеличению массы тела. Антагонизм к гистаминовым H_1-рецепторам и α_1-адренорецепторам может способствовать развитию седации. Антагонизм к $5HT_{2C}$-рецепторам и $5HT_7$-рецепторам свидетельствуют о возможной эффективности препарата в отношении аффективных симптомов. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания зотепина[Р] с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

которое к настоящему моменту еще не было надлежащим образом подтверждено в клинических исследованиях.

«Доны»

Рисперидон

Этот препарат относится к «донам», а значит, имеет иное химическое строение и отличается от «пинов» фармакологическими свойствами (сравните рис. 5.24, А и Б; см. рис. 5.54). Рисперидон обладает свойствами атипичного антипсихотика, особенно в низких дозах. Однако при применении высоких доз он может становиться более традиционным — если доза слишком высокая, могут развиваться экстрапирамидные симптомы. Поэтому при лечении шизофрении и мании при биполярном расстройстве предпочтительно применение средних доз рисперидона. Однако рисперидон применим и в тех случаях, когда используются низкие или средние дозы антипсихотиков, например, при лечении психотических расстройств у детей и подростков. Рисперидон одобрен для лечения возбудимости, связанной с аутистическими расстройствами у детей и подростков (возраст 5–16 лет), включая симптомы агрессии в отношении других, нанесение преднамеренных самоповреждений, вспышки гнева и быстрые смены настроения; для лечения биполярного расстройства (возраст 10–17 лет) и шизофрении (возраст 13–17 лет). Низкие дозы рисперидона иногда применяются офф-лейбл для трактуемого весьма неоднозначно (из-за предостережения «в черной рамке» об опасности препарата) лечения ажитации и психозов,

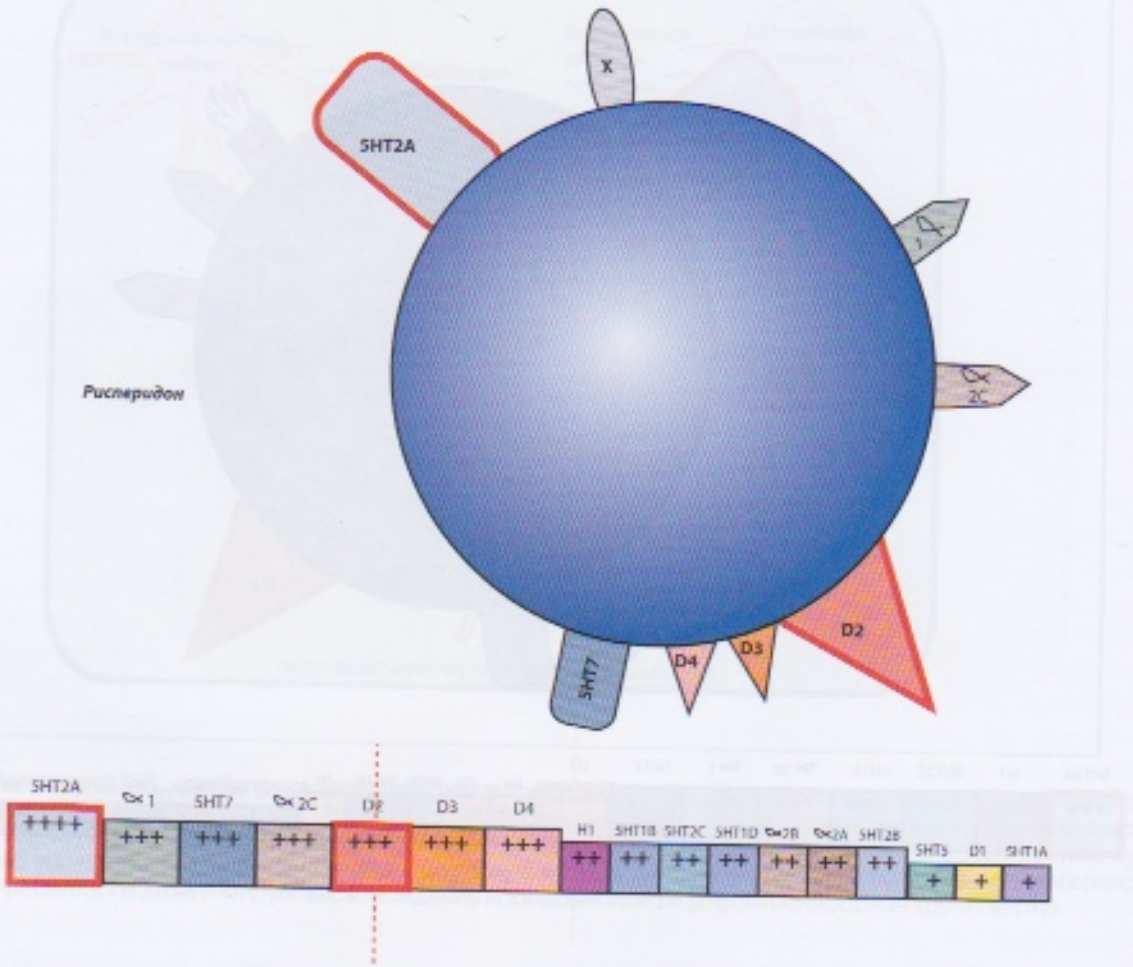


Рис. 5.54. Рисперидон: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания рисперидона с рецепторами. Антагонизм к α_2-адренорецепторам может способствовать антидепрессивной эффективности препарата, которая, однако, может ослабляться за счет антагонизма рисперидона к α_1-адренорецепторам, способствующего развитию ортостатической гипотензии и седации. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания рисперидона с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

связанных с деменцией. Это происходит, несмотря на тот факт, что при лечении любым атипичным антипсихотиком пожилых пациентов со связанными с деменцией психозами, повышается риск смерти в сравнении с плацебо (хотя в целом риск невелик). Очевидно, что перед назначением атипичного антипсихотика при любом заболевании необходимо тщательно оценить все риски и преимущества, связанные с применением каждого конкретного пациента. Рисперидон доступен в инъекционной форме с пролонгированным действием, которое длится в течение 2 нед. Применение таких лекарственных форм может повысить приверженность к лечению, что, в свою очередь, может улучшить долгосрочный прогноз. Также существует пероральная лекарственная форма в виде таблеток, диспергируемых в полости рта и жидкая лекарственная форма рисперидона.

Несмотря на атипичность рисперидона в отношении риска развития экстрапирамидных симптомов, который достаточно низок при применении малых доз, повышение концентрации пролактина отмечается даже при применении низких доз этого препарата. Риск увеличения массы тела и дислипидемии при применении рисперидона оценивается как средний. Особую проблему может представлять увеличение массы тела у детей.

Палиперидон

Палиперидон, активный метаболит рисперидона, известный также как 9-гидрокси-рисперидон. Данный препарат является атипичным антипсихотиком, проявляющим антагонизм к серотониновым $5HT_{2A}$-рецепторам и дофаминовым D_2-рецепторам (рис. 5.55). Профиль связывания палиперидона с рецепторами прак-

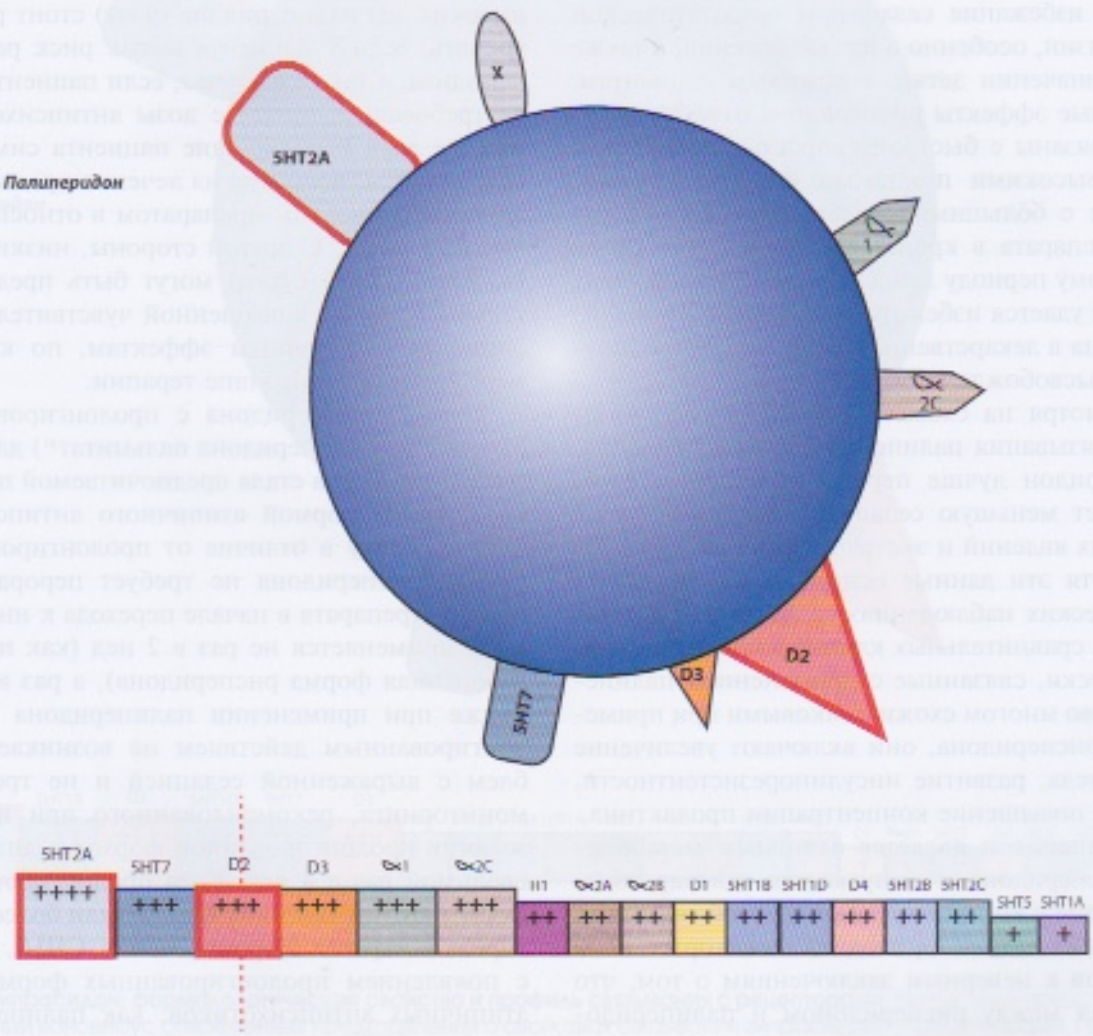


Рис. 5.55. Палиперидон: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания палиперидона, активного метаболита рисперидона, с рецепторами. Фармакологические свойства палиперидона во многом схожи со свойствами рисперидона. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания палиперидона с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

тически аналогичен таковому у рисперидона (см. рис. 5.54). Тем не менее есть несколько фармакокинетических различий между рисперидоном и палиперидоном. Во-первых, палиперидон не метаболизируется в печени, а элиминируется за счет почечной экскреции, поэтому он редко вступает в фармакокинетические взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Во-вторых, палиперидон для перорального приема выпускается в форме с замедленным высвобождением, что отличает его от рисперидона, а также изменяет некоторые клинические характеристики препарата. Этот факт не всегда учитывается, что может приводить к назначению недостаточных доз перорального палиперидона. Применение пероральной формы палиперидона с замедленным высвобождением предполагает прием препарата 1 раз в сутки, в то время как рисперидон бывает нужно разделять на два приема во избежание седации и ортостатической гипотензии, особенно в начале лечения, а также при назначении детям и пожилым пациентам. Побочные эффекты рисперидона отчасти могут быть связаны с быстрой скоростью абсорбции, более высокими пиковыми концентрациями, а также с бóльшими колебаниями концентрации препарата в крови, что приводит к более короткому периоду действия рисперидона. Этих свойств удается избежать при назначении палиперидона в лекарственной форме с контролируемым высвобождением.

Несмотря на схожесть профилей рецепторного связывания палиперидона и рисперидона, палиперидон лучше переносится пациентами, вызывает меньшую седацию, меньше ортостатических явлений и экстрапирамидных симптомов, хотя эти данные основаны на отдельных клинических наблюдениях, а не на результатах прямых сравнительных клинических исследований. Риски, связанные с применением палиперидона во многом схожи с таковыми при применении рисперидона, они включают увеличение массы тела, развитие инсулинорезистентности, а также повышение концентрации пролактина.

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона и выпускается в лекарственной форме с контролируемым высвобождением. Этот факт может приводить некоторых клиницистов к неверным заключениям о том, что различия между рисперидоном и палиперидоном несущественны и что это по сути один и тот же препарат, а значит они должны применяться по одинаковому алгоритму, в одинаковых дозах, с аналогичной схемой титрования в начале лечения. Когда такой подход реализуется в клинической практике, может возникнуть ложное впечатление, что палиперидон не так эффективен, как рисперидон, но эту проблему часто можно разрешить, просто поняв, что 1 мг палиперидона не эквивалентен 1 мг рисперидона. Распространенной ошибкой является начало лечения пациента с 3 мг палиперидона, основанное на неверном представлении, что дозу палиперидона необходимо так же постепенно наращивать, как в случае с рисперидоном, и что 3 мг палиперидона примерно соответствуют 3 мг рисперидона. На самом деле терапию следует начинать с 6 мг палиперидона, эта доза обычно хорошо переносится пациентами. Увеличение дозы палиперидона до 9 мг на второй неделе лечения (на 8-й день), или даже до 12 мг на третьей неделе лечения (на 15-й день) способствует достижению оптимальной эффективности данного препарата. Вопрос назначения более высоких доз палиперидона (9 мг) стоит рассматривать, если у пациента высок риск развития рецидива, а также в случае, если пациенту всегда требовались высокие дозы антипсихотиков, или же если беспокоящие пациента симптомы сохраняются, несмотря на лечение предыдущим антипсихотическим препаратом в относительно высоких дозах. С другой стороны, низкие дозы (то есть 3 мг в сутки) могут быть предпочтительны в случае повышенной чувствительности пациента к побочным эффектам, по крайней мере на начальном этапе терапии.

Форма палиперидона с пролонгированным действием (палиперидона пальмитат®) для многих клиницистов стала предпочитаемой пролонгированной формой атипичного антипсихотика, поскольку в отличие от пролонгированной формы рисперидона не требует перорального приема препарата в начале перехода к инъекциям и применяется не раз в 2 нед (как пролонгированная форма рисперидона), а раз в 4 нед. Также при применении палиперидона с пролонгированным действием не возникает проблем с выраженной седацией и не требуется мониторинга, рекомендованного при использовании пролонгированной формы оланзапина, вводимой раз в 4 нед. Хотя пролонгированные формы антипсихотиков всегда были более популярны в странах Европы, чем в США, теперь с появлением пролонгированных форм таких атипичных антипсихотиков, как палиперидон, врачи в США начинают не только применять их чаще, но и выбирают другие целевые группы пациентов для назначения этих препаратов. Если раньше к назначению пролонгированных форм прибегали лишь при выраженной

дезорганизации и низком комплаенсе пациентов, теперь их используют при лечении пациентов вскоре после манифестации психотического расстройства. Лучшая переносимость пролонгированных форм атипичных антипсихотиков по сравнению с пролонгированными формами традиционных антипсихотиков способствует повышению комплаенса пациентов, что на ранних этапах заболевания создает потенциал для более благоприятного прогноза.

Зипрасидон

Зипрасидон — еще один атипичный антипсихотик с оригинальным фармакологическим профилем (рис. 5.56). Отличительной особенностью зипрасидона является то, что он практически не вызывает увеличение массы тела, несмотря на умеренно выраженный антагонизм к $5HT_{2C}$-рецепторам и H_1-рецепторам (см. рис. 5.56). Кроме того, зипрасидон, как правило, не вызывает таких побочных явлений, как

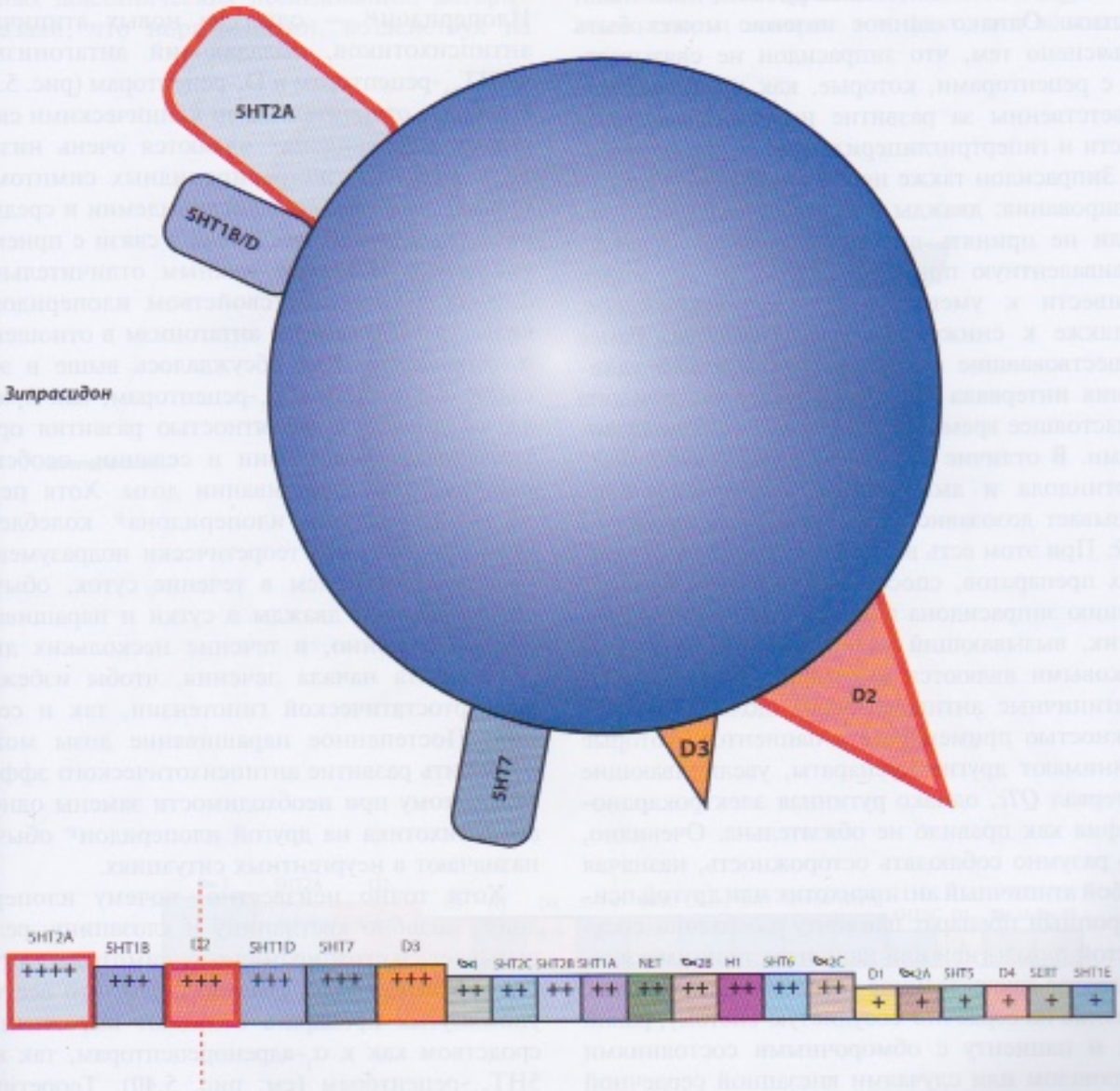


Рис. 5.56. Зипрасидон: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания зипрасидона с рецепторами. Похоже, данный препарат не обладает фармакологическими свойствами, связанными с увеличением массы тела и повышением кардиометаболических рисков, таких как увеличение концентрации триглицеридов в плазме натощак или повышение резистентности к инсулину. Зипрасидон также не обладает многими фармакологическими свойствами, связанными со значительной седацией. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания зипрасидона с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

дислипидемия, повышение концентрации триглицеридов натощак и инсулинорезистентность. Действительно, при переводе на зипрасидон тех пациентов, у которых отмечается увеличение массы тела и дислипидемия на фоне лечения антипсихотиками с высоким риском развития данных побочных явлений, могут наблюдаться снижение массы тела и, часто при продолжении терапии зипрасидоном, снижение концентрации триглицеридов натощак. Фармакологические свойства, за счет которых зипрасидон отличается от других атипичных антипсихотиков низким кардиометаболическим риском, пока неизвестны. Однако данное явление может быть объяснено тем, что зипрасидон не связывается с рецепторами, которые, как предполагают, ответственны за развитие инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии.

Зипрасидон также необычен своим режимом дозирования: дважды в день с приемом пищи. Если не принять вместе с препаратом пищу, эквивалентную примерно 500 ккал, это может привести к уменьшению абсорбции вдвое, а также к снижению эффективности. Ранее существовавшие опасения относительно удлинения интервала *QTc* при приеме зипрасидона в настоящее время представляются неоправданными. В отличие от илоперидона®, зотепина®, сертиндола и амисульприда, зипрасидон не вызывает дозозависимого удлинения интервала *QTc*. При этом есть всего несколько лекарственных препаратов, способных повысить концентрацию зипрасидона в плазме. Любой антипсихотик, вызывающий удлинение интервала *QTc* (таковыми являются некоторые традиционные и атипичные антипсихотики), должен с осторожностью применяться у пациентов, которые принимают другие препараты, увеличивающие интервал *QTc*, однако рутинная электрокардиография как правило не обязательна. Очевидно, что разумно соблюдать осторожность, назначая любой атипичный антипсихотик или другой психотропный препарат пациенту с сердечно-сосудистой патологией или пациенту, принимающему другое лекарственное средство, оказывающее влияние на сердечно-сосудистую систему, равно как и пациенту с обморочными состояниями в прошлом или случаями внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе. Все это должно оцениваться в рутинной практике при определении соотношения риска и пользы для каждого конкретного пациента перед назначением ему любого атипичного антипсихотика. Зипрасидон выпускается в инъекционной форме для использования в ургентных случаях.

Зипрасидон обладает некоторыми фармакологическими свойствами, которые указывают на потенциальное антидепрессивное действие данного препарата: антагонизм к $5HT_{2C}$-, $5HT_7$-, $5HT_{1B/D}$-рецепторам, α_2-адренорецепторам и частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам, а также слабо выраженное блокирование обратного захвата норадреналина и серотонина (рис. 5.56). Однако в масштабных клинических исследованиях антидепрессивное действие зипрасидона подтвердить не удавалось.

Илоперидон®

Илоперидон® — один из новых атипичных антипсихотиков, обладающий антагонизмом к $5HT_{2A}$-рецепторам и D_2-рецепторам (рис. 5.57). Наиболее отличительными клиническими свойствами илоперидона® являются очень низкий риск развития экстрапирамидных симптомов, низкий риск развития дислипидемии и средний риск увеличения массы тела в связи с приемом препарата. Наиболее важным отличительным фармакологическим свойством илоперидона® является выраженный антагонизм в отношении α_1-рецепторов. Как обсуждалось выше в этой главе, антагонизм к α_1-рецепторам, как правило, связывают с вероятностью развития ортостатической гипотензии и седации, особенно при быстром наращивании дозы. Хотя период полувыведения илоперидона® колеблется от 18 до 33 ч, что теоретически подразумевает однократный прием в течение суток, обычно его применяют дважды в сутки и наращивают дозу постепенно, в течение нескольких дней от момента начала лечения, чтобы избежать как ортостатической гипотензии, так и седации. Постепенное наращивание дозы может отсрочить развитие антипсихотического эффекта, поэтому при необходимости замены одного антипсихотика на другой илоперидон® обычно назначают в неургентных ситуациях.

Хотя точно неизвестно, почему илоперидон®, подобно кветиапину и клозапину, редко вызывает экстрапирамидные симптомы, отчасти это может быть связано с тем, что все три упомянутых препарата обладают выраженным сродством как к α_1-адренорецепторам, так и к $5HT_{2A}$-рецепторам (см. рис. 5.40). Теоретически низкая частота развития экстрапирамидных симптомов связана с выраженным сродством к $5HT_{2A}$- (см. рис. 5.24), $5HT_{1A}$-рецепторам (см. рис. 5.26) и мускариновым холинергическим рецепторам (см. рис. 5.39), как упоминалось ранее в этой главе. Воздействие на α_1-рецепторы коррелирует главным образом с побочными

эффектами, такими как седация и ортостатическая гипотензия (см. рис. 5.38 и 5.40). Однако недавно действие на центральные α_1-рецепторы стали связывать с такими потенциальными терапевтическими эффектами, как улучшение сна при ночных кошмарах в случае применения антагониста α_1-рецепторов празозина при лечении пациентов с ПТСР (обсуждается в главе 9, посвященной тревоге) и, возможно, даже с редукцией экстрапирамидных симптомов. Предположение о возможности редукции экстрапирамидных симптомов основывается на данных доклинических исследований, которые показали, что норадреналин, воздействуя на постсинаптические α_1-рецепторы (рис. 5.58, А), может стимулировать те же пирамидные нейроны в префронтальной коре, которые стимулирует серотонин, действуя на постсинаптические $5HT_{2A}$-рецепторы (см. рис. 5.15, А). По аналогии получается, если блокирование $5HT_{2A}$-рецепторов приводит к редукции экстрапирамидных симптомов за счет действия данных нейронов на нижележащие структуры (см. рис. 5.15, Б), то блокирование α_1-рецепторов, расположенных на этих же нейронах, также может приводить к редукции экстрапирамидных симптомов (рис. 5.58, Б). В пользу этой возможности говорит тот факт, что клозапин

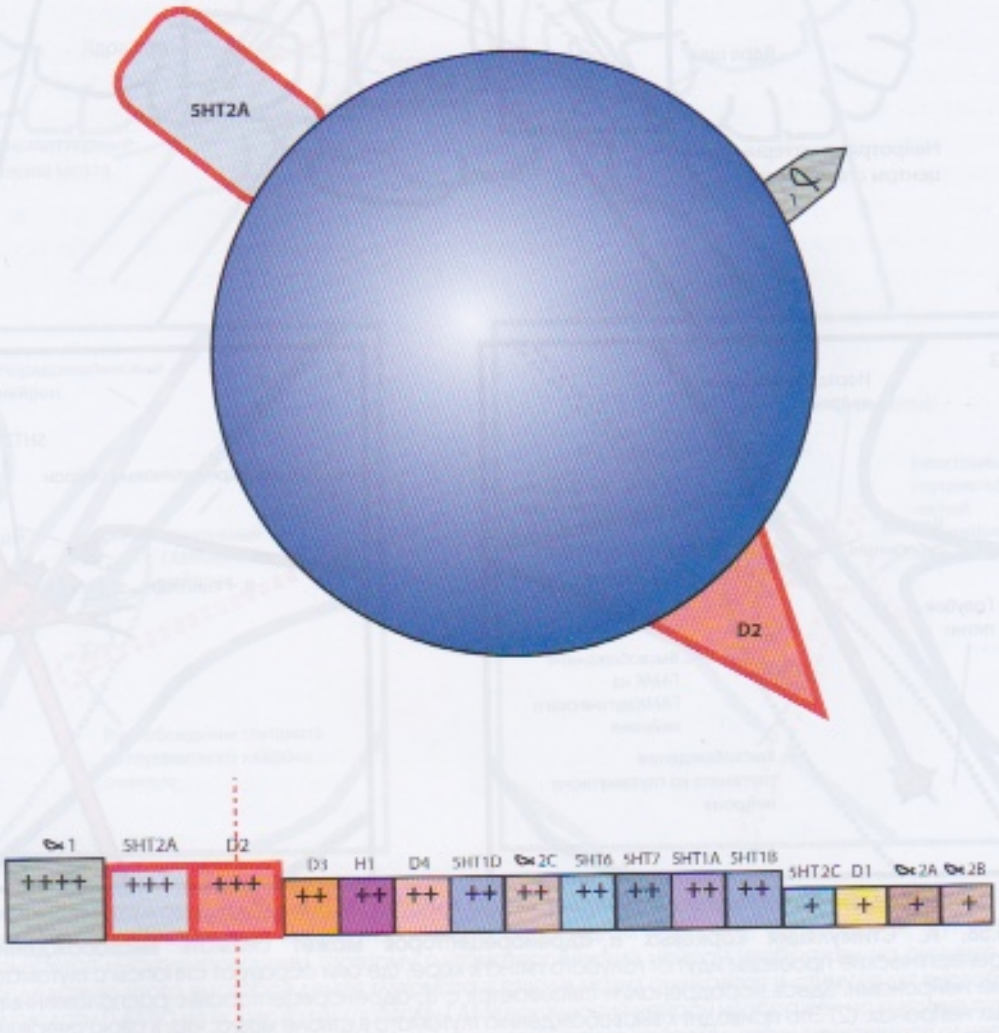


Рис. 5.57. Илоперидон*: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания илоперидона* с рецепторами. Среди всех атипичных антипсихотиков илоперидон* обладает одним из самых простых фармакологических профилей и наиболее близок к антагонисту серотонина и дофамина. Другим важным фармакологическим свойством данного препарата является выраженный антагонизм в отношении α_1-адренорецепторов, которым может объясняться риск ортостатической гипотензии, но также низкий риск развития экстрапирамидных симптомов. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания илоперидона* с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

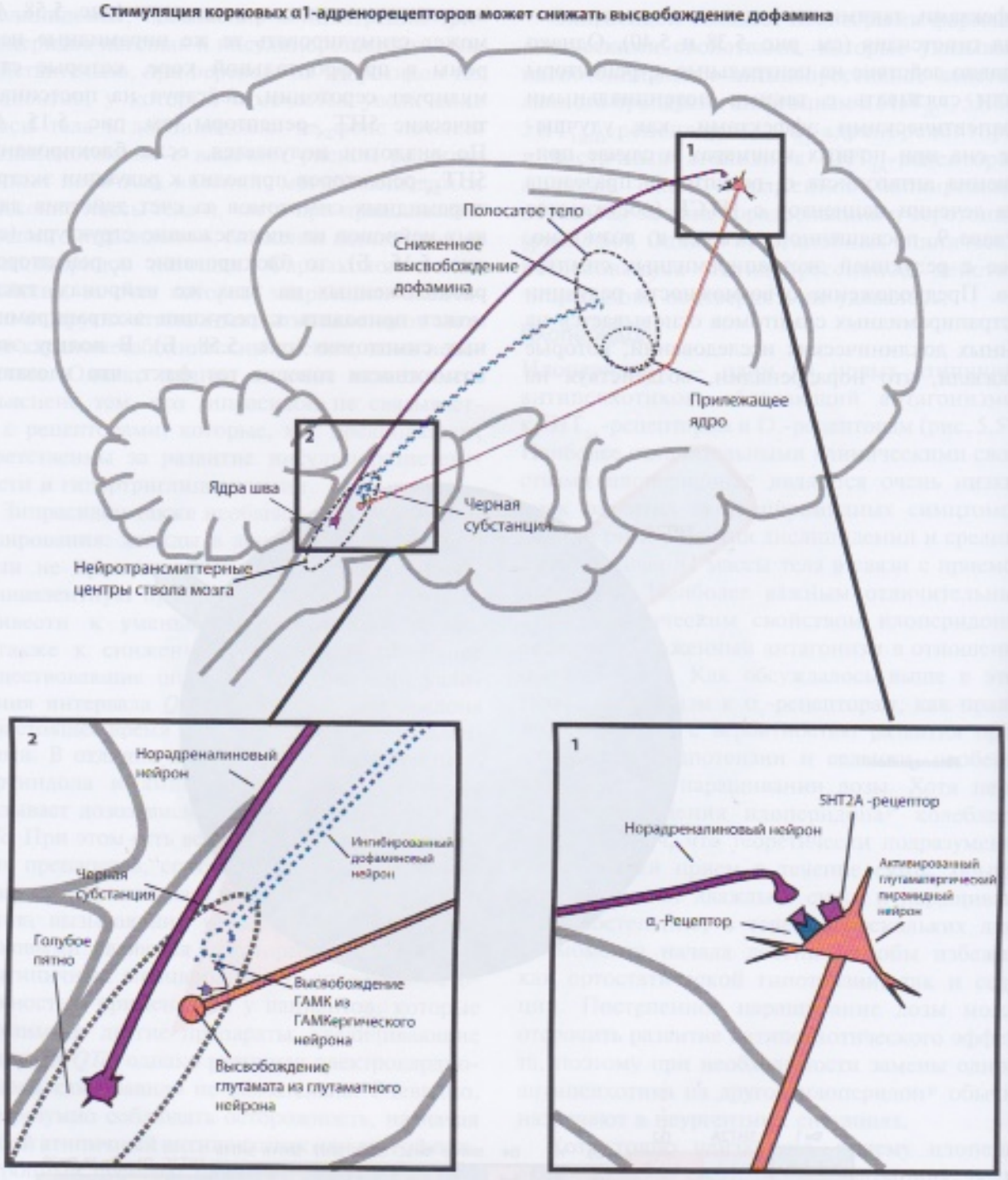


Рис. 5.58, А. Стимуляция корковых α_1-адренорецепторов может снижать высвобождение дофамина. (1) Норадренергические проекции идут от голубого пятна к коре, где они образуют синапсы с глутаматергическими пирамидными нейронами. Здесь норадреналин связывается с α_1-адренорецепторами, расположенными на корковых глутаматных нейронах. (2) Это приводит к высвобождению глутамата в стволе мозга, что, в свою очередь, приводит к высвобождению в черной субстанции γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), ингибирующей дофаминергические нейроны, вследствие чего высвобождение дофамина в полосатом теле снижается (поэтому дофаминергический нейрон изображен пунктирной линией)

(см. рис. 5.45) и илоперидон[P] (см. рис. 5.57) обладают наиболее выраженным антагонизмом к α_1-рецепторам (в сравнении с антагонизмом к D_2-рецепторам) среди всех атипичных антипсихотиков; кветиапин (см. рис. 5.47) также обладает выраженным сродством к α_1-рецепторам. При применении этих трех препаратов экстрапирамидные симптомы развиваются редко или

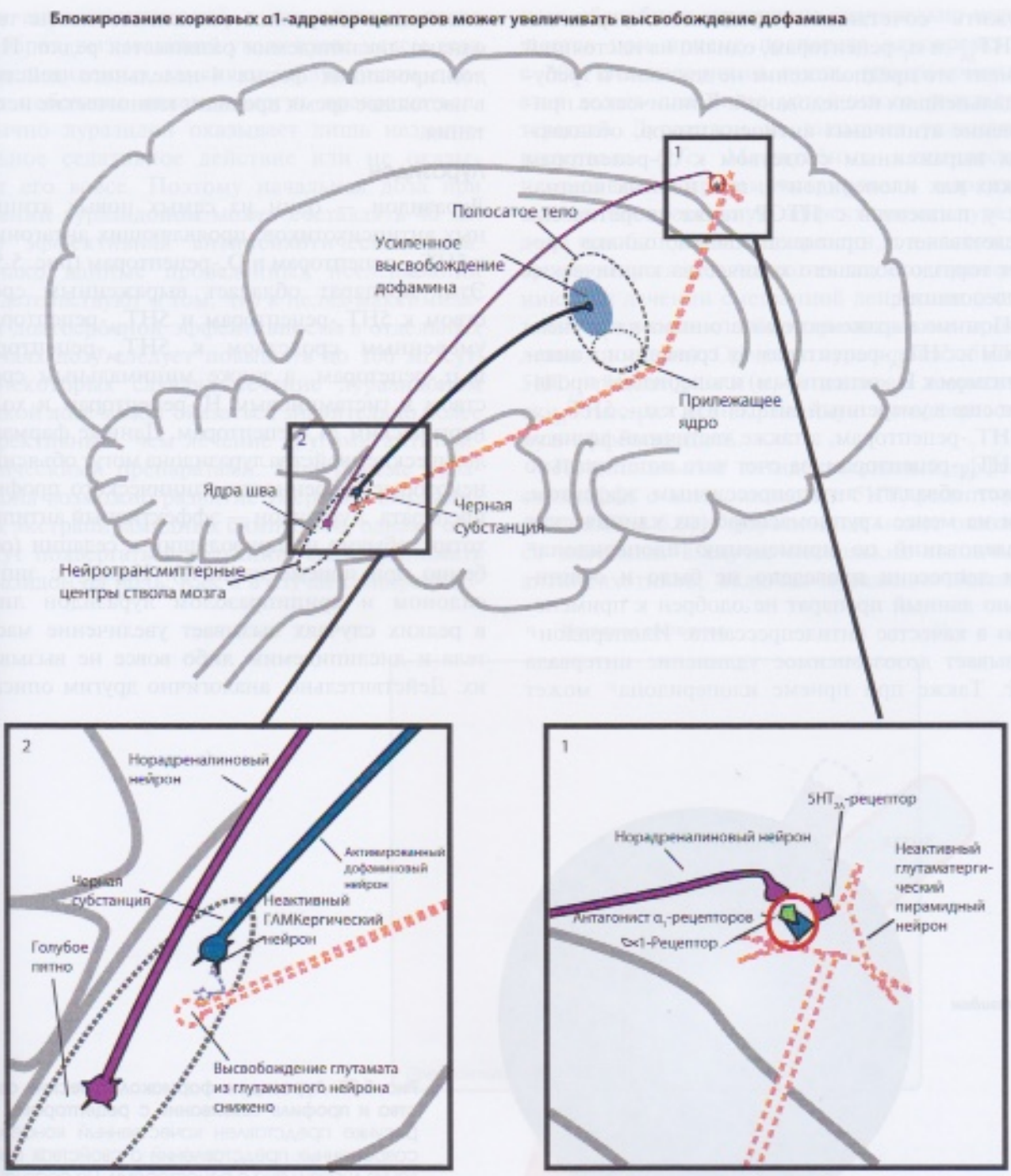


Рис. 5.58. Б. Блокирование корковых α_1-адренорецепторов может увеличивать высвобождение дофамина. (1) Когда α_1-адренорецепторы, расположенные на глутаматергических пирамидных нейронах, блокируются, глутаматергический нейрон оказывается инактивированным (поэтому глутаматергический нейрон изображен на рисунке пунктирной линией). (2) Вследствие этого высвобождение глутамата в стволе мозга снижается и стимуляция высвобождения γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) не происходит (поэтому ГАМКергический нейрон изображен на рисунке пунктирной линией). При отсутствии ингибирующего влияния ГАМК дофаминергические нейроны, проецирующиеся от черной субстанции к полосатому телу, активируются и дофамин высвобождается

не развивается вовсе, хотя стоит отметить, что другие атипичные антипсихотики, обладающие более высоким риском развития экстрапирамидных симптомов, также проявляют выраженное сродство к α_1-рецепторам (см. рис. 5.40). Вероятным объяснением низкой частоты развития экстрапирамидных симптомов при применении илоперидона[P] и клозапина может

служить сочетание выраженного сродства к $5HT_{2A}$- и α_1-рецепторам, однако на настоящий момент это предположение не доказано и требует дальнейших исследований. Клиническое применение атипичных антипсихотиков, обладающих выраженным сродством к α_1-рецепторам (таких как илоперидон[Р]), при ночных кошмарах у пациентов с ПТСР также теоретически представляется привлекательным, однако требует гораздо большего количества клинических исследований.

Помимо выраженного антагонизма к α_1-рецепторам и $5HT_{2A}$-рецепторам (в сравнении с антагонизмом к D_2-рецепторам) илоперидон[Р] проявляет еще и умеренный антагонизм к α_2-, $5HT_{1B/D}$- и $5HT_7$-рецепторам, а также частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам, за счет чего потенциально может обладать антидепрессивным эффектом. Тем не менее крупномасштабных клинических исследований по применению илоперидона[Р] при депрессии проведено не было и официально данный препарат не одобрен к применению в качестве антидепрессанта. Илоперидон[Р] вызывает дозозависимое удлинение интервала *QTc*. Также при приеме илоперидона[Р] может отмечаться умеренное увеличение массы тела, однако дислипидемия развивается редко. Пролонгированная форма 4-недельного действия в настоящее время проходит клинические испытания.

Луразидон

Луразидон — один из самых новых атипичных антипсихотиков, проявляющих антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам и D_2-рецепторам (рис. 5.59). Этот препарат обладает выраженным сродством к $5HT_7$-рецепторам и $5HT_{2A}$-рецепторам, умеренным сродством к $5HT_{1A}$-рецепторам и α_2-рецепторам, а также минимальным сродством к гистаминовым H_1-рецепторам и холинергическим M_1-рецепторам. Данные фармакологические свойства луразидона могут объяснить некоторые особенности клинического профиля препарата. Луразидон — эффективный антипсихотик, обычно не приводящий к седации (особенно при приеме на ночь). Наряду с зипрасидоном и арипипразолом луразидон лишь в редких случаях вызывает увеличение массы тела и дислипидемию либо вовсе не вызывает их. Действительно, аналогично другим описан

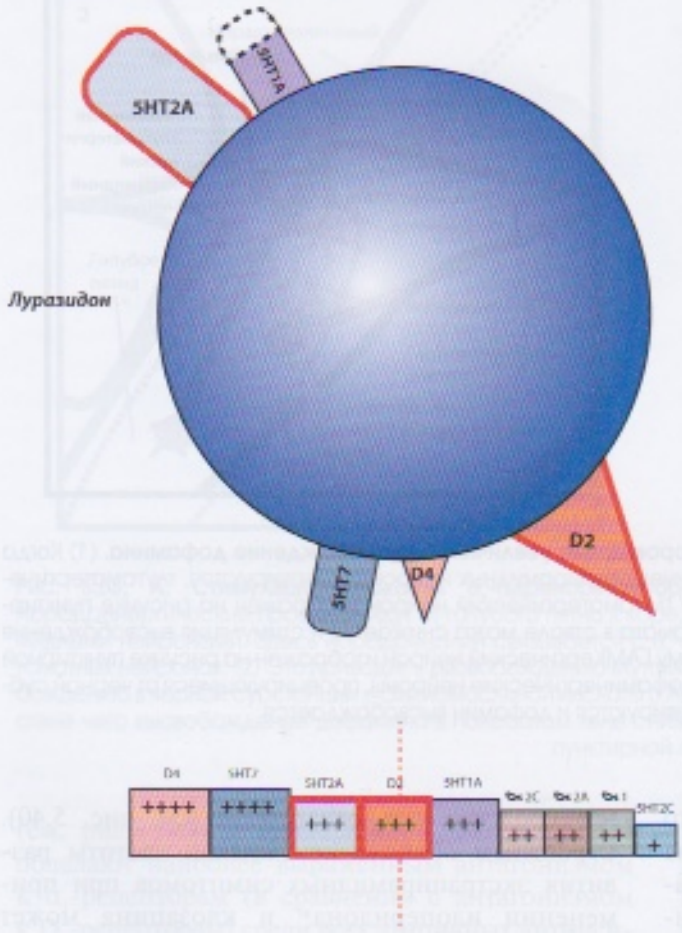


Рис. 5.59. Луразидон: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания луразидона с рецепторами. По сравнению с другими атипичными антипсихотиками луразидон характеризуется сравнительно простым фармакологическим профилем. Наиболее выраженное сродство данный препарат проявляет к D_2-рецепторам (эффекты данного воздействия недостаточно хорошо изучены), а также к 5HT-рецепторам, что может способствовать эффективности препарата в отношении аффективных и когнитивных симптомов, а также в отношении нарушений сна. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания луразидона с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данным

ным антипсихотикамам, в тех случаях, когда препарат, вызывающий увеличение массы тела и дислипидемию, заменяют на луразидон, данные побочные явления могут прекращаться. Обычно луразидон оказывает лишь незначительное седативное действие или не оказывает его вовсе. Поэтому начальная доза при лечении луразидоном может составлять 40 мг. Это эффективная антипсихотическая доза. Однако данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что в целях максимизации долгосрочной эффективности в отдельных случаях дозу следует повышать до 160 мг/сут. В некоторых случаях лечение луразидоном в такой дозе может оказаться значительно более эффективным, чем лечение другими антипсихотическими препаратами. При приеме луразидона возможно развитие умеренно выраженных экстрапирамидных симптомов, однако они могут подвергаться редукции, если принимать луразидон на ночь. Как и в случае с зипрасидоном, абсорбция луразидона значительно повышается при приеме препарата одновременно с 500 килокалориями пищи, что рекомендуется делать для более устойчивого результата терапии. Луразидон не вызывает удлинения интервала *QTc*. Масштабные клинические исследования продемонстрировали выраженную антидепрессивную эффективность луразидона при биполярной депрессии, а в настоящее время ведутся исследования по его применению при лечении смешанной депрессии (сочетание депрессии с субсиндромальными проявлениями мании). Сродство луразидона к $5HT_7$-, $5HT_{1A}$-рецепторам и α_2-рецепторам теоретически объясняет его выраженную антидепрессивную эффективность.

Потенциальный антидепрессивный эффект, связанный с антагонизмом к $5HT_7$-рецепторам (рис. 5.60 и 5.61), теоретически может оказаться значимым в случае нескольких атипичных антипсихотиков, включая луразидон. Антаго-

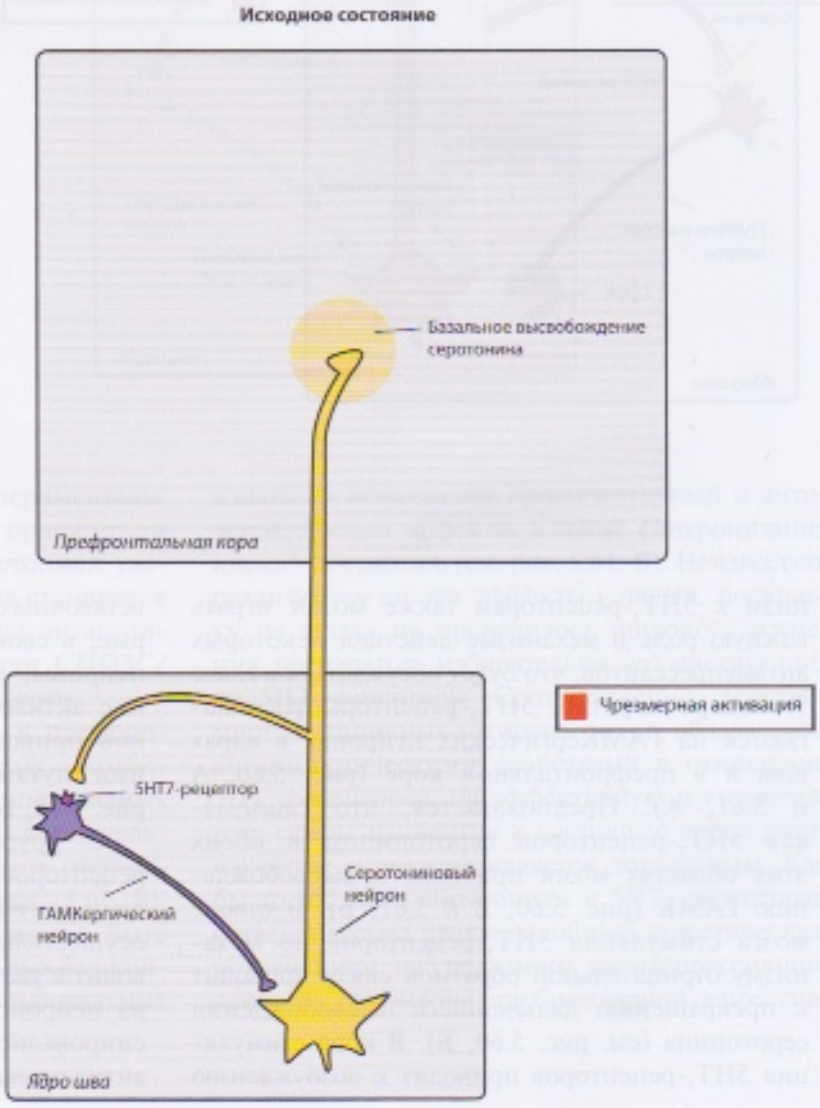


Рис. 5.60, А. Функция $5HT_7$-рецепторов в ядрах шва. На данном рисунке изображен серотонинергический нейрон, проецирующийся от ядра шва к префронтальной коре, где из него высвобождается серотонин. Высвобождение серотонина регулируется отчасти ГАМКергическими нейронами ядер шва, на которых есть $5HT_7$-рецепторы

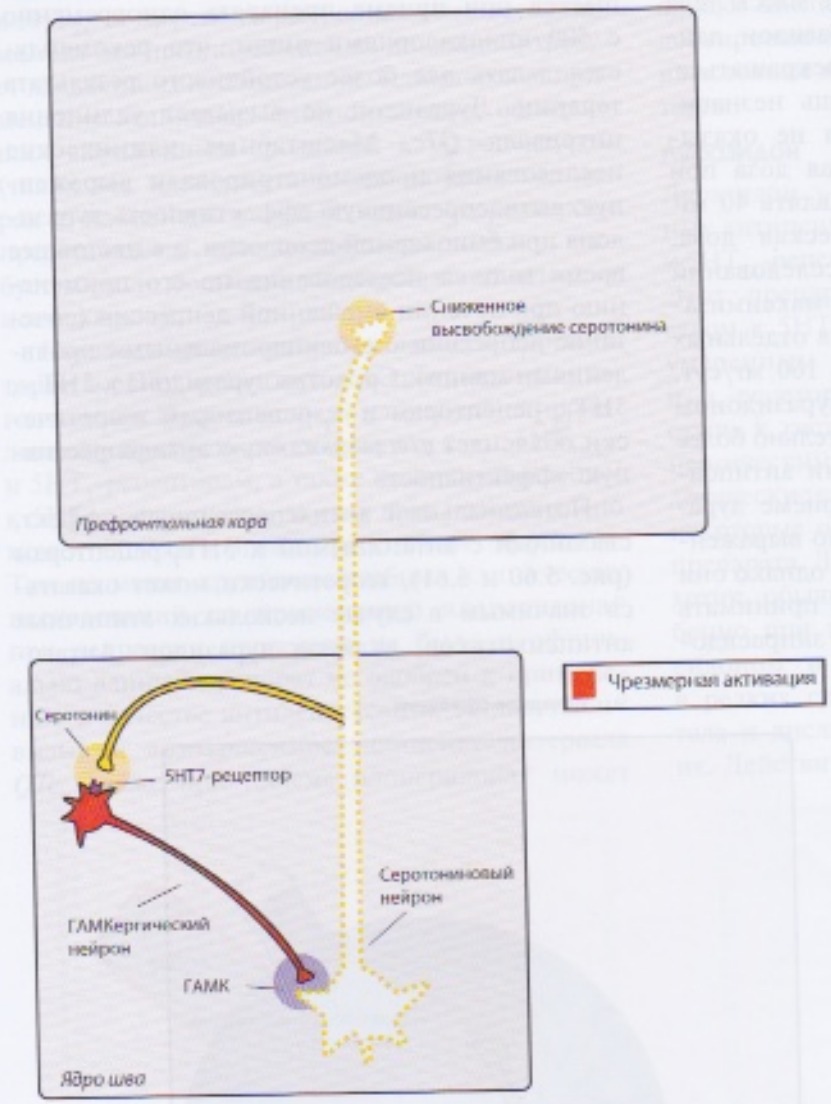
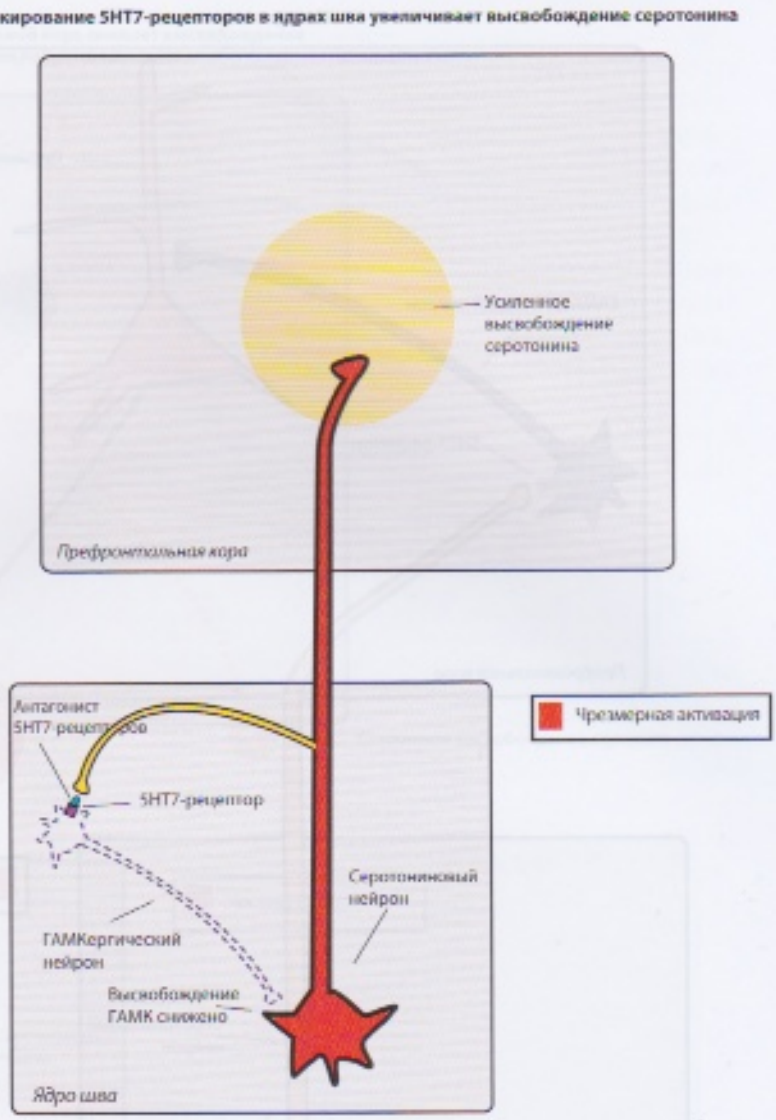


Рис. 5.60, Б. Стимуляция $5HT_7$-рецепторов в ядрах шва снижает высвобождение серотонина. Когда серотонин связывается с $5HT_7$-рецепторами, расположенными на вставочных ГАМКергических нейронах ядра шва, происходит активация ГАМКергических нейронов (поэтому ГАМКергический нейрон на рисунке выделен красным цветом) и высвобождение ими γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). В свою очередь, ГАМК ингибирует серотонинергические проекции, идущие от ядер шва к префронтальной коре, в результате чего высвобождение серотонина в префронтальной коре снижается (поэтому серотониновый нейрон изображен на рисунке пунктирной линией)

низм к $5HT_7$-рецепторам также может играть важную роль в механизме действия некоторых антидепрессантов, что будет обсуждаться в главе 7. Говоря коротко, $5HT_7$-рецепторы располагаются на ГАМКергических нейронах в ядрах шва и в префронтальной коре (рис. 5.60, А и 5.61, А). Предполагается, что *стимуляция* $5HT_7$-рецепторов серотонином в обеих этих областях мозга приводит к высвобождению ГАМК (рис. 5.60, Б и 5.61, Б). В стволе мозга стимуляция $5HT_7$-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи приводит к прекращению дальнейшего высвобождения серотонина (см. рис. 5.60, Б). В коре стимуляция $5HT_7$-рецепторов приводит к возбуждению вставочных ГАМКергических нейронов, которые, в свою очередь, ингибируют пирамидные нейроны, располагающиеся в коре. Подавление активности корковых пирамидных нейронов приводит к уменьшению высвобождения ими глутамата в нижележащих структурах (см. рис. 5.61, Б).

С другой стороны, *блокирование* $5HT_7$-рецепторов в ядрах шва ствола мозга предотвращает ингибирование серотониновых нейронов, осуществляемое за счет ГАМК, а значит, приводит к увеличению высвобождения серотонина из нейронов ядер шва, куда бы они ни проецировались, что теоретически обусловливает антидепрессивное действие (рис. 5.60, В). При

Рис. 5.60, В. Блокирование $5HT_7$-рецепторов в ядрах шва увеличивает высвобождение серотонина. Если $5HT_7$-рецепторы, расположенные на вставочных ГАМКергических нейронах в ядрах шва, оказываются заблокированными, высвобождение γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) подавляется (поэтому ГАМКергический нейрон изображен на рисунке пунктирной линией). В отсутствии ГАМК серотонинергическая проекция от ядра шва к префронтальной коре может стать чрезмерно активной (поэтому серотонинергический нейрон выделен на рисунке красным цветом), что приведет к увеличению высвобождения серотонина в префронтальной коре



проведении исследований на экспериментальных животных выяснили, что в присутствии блокаторов обратного захвата серотонина увеличение высвобождения серотонина становится еще бóльшим, что подтверждает роль антагонистов $5HT_7$-рецепторов в аугментации СИОЗС/ИОЗСН при лечении депрессии/тревоги.

Блокирование $5HT_7$-рецепторов в префронтальной коре приводит к меньшему ингибированию определенных популяций пирамидных нейронов в этой области мозга и, следовательно, к большему высвобождению ими глутамата в нижележащих структурах (см. рис. 5.61, В). Антагонизм к $5HT_7$-рецепторам может быть основой для целого ряда потенциальных функциональных эффектов. Так, у экспериментальных животных отмечаются прокогнитивный и антидепрессивный эффекты, а также синхронизация циркадных ритмов (см. рис. 5.61, В). Неизвестно, реализуются ли эти эффекты у людей, поскольку на людях не проводилось широкого изучения препаратов, избирательно воздействующих на $5HT_7$-рецепторы. Соответственно, действие многих атипичных антипсихотиков, обладающих антагонистическими свойствами в отношении $5HT_7$-рецепторов, на аффективную и когнитивную сферы пациентов в настоящее время лишь изучается и пока не является доказанным. Как бы то ни было, антагонизм к $5HT_7$-рецепторам остается весьма правдоподобным теоретическим объяснением наблюдаемого антидепрессивного действия луразидона при биполярной депрессии,

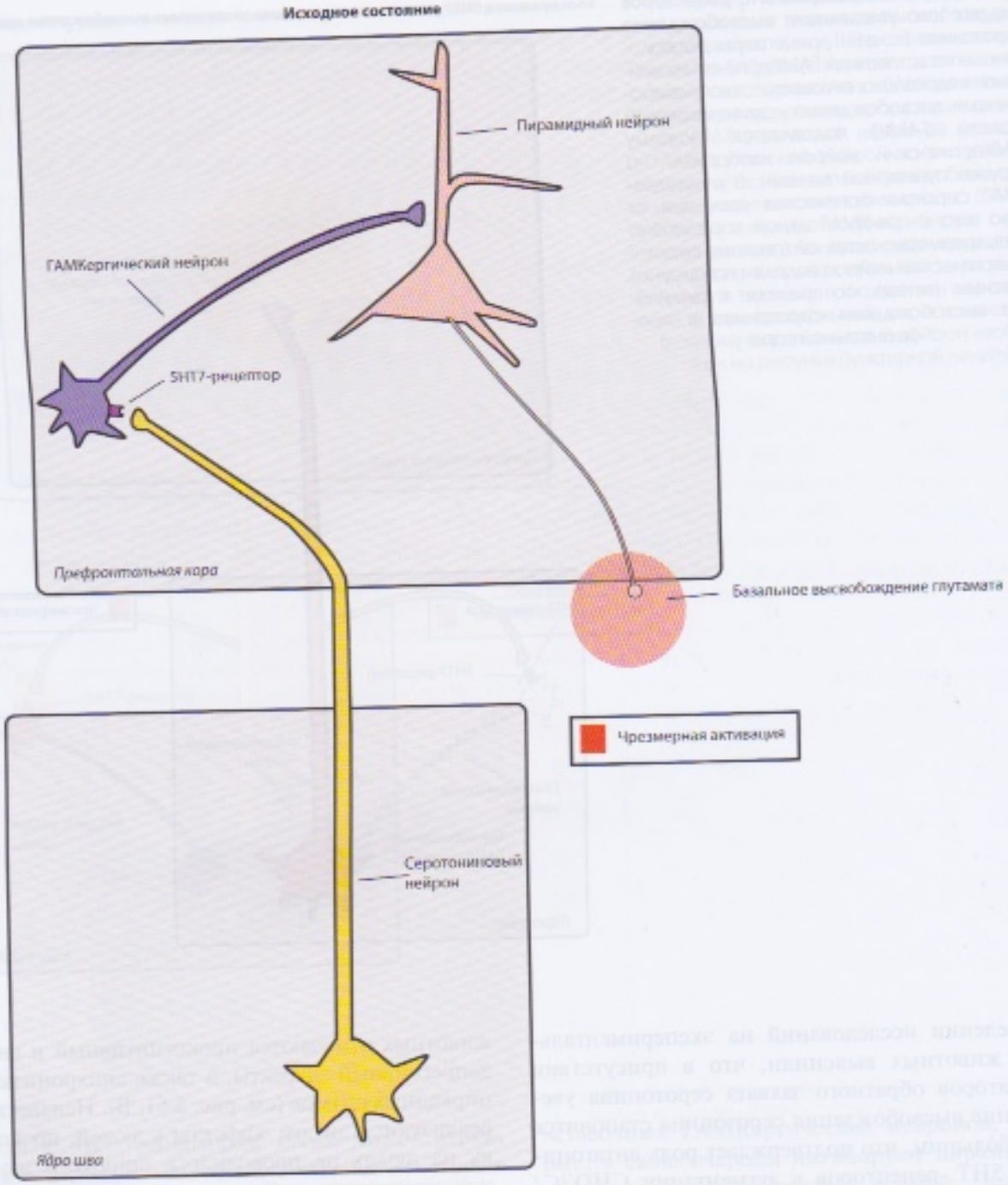


Рис. 5.61, А. Функция $5HT_7$-рецепторов в префронтальной коре. Одной из основных функций $5HT_7$-рецепторов может быть регуляция взаимодействий серотонина и глутамата. Серотонинергические проекции, идущие от ядер шва к префронтальной коре, образуют синапсы со вставочными ГАМКергическими нейронами, на которых располагаются $5HT_7$-рецепторы. ГАМКергические нейроны, в свою очередь, образуют синапсы с глутаматергическими пирамидными нейронами. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

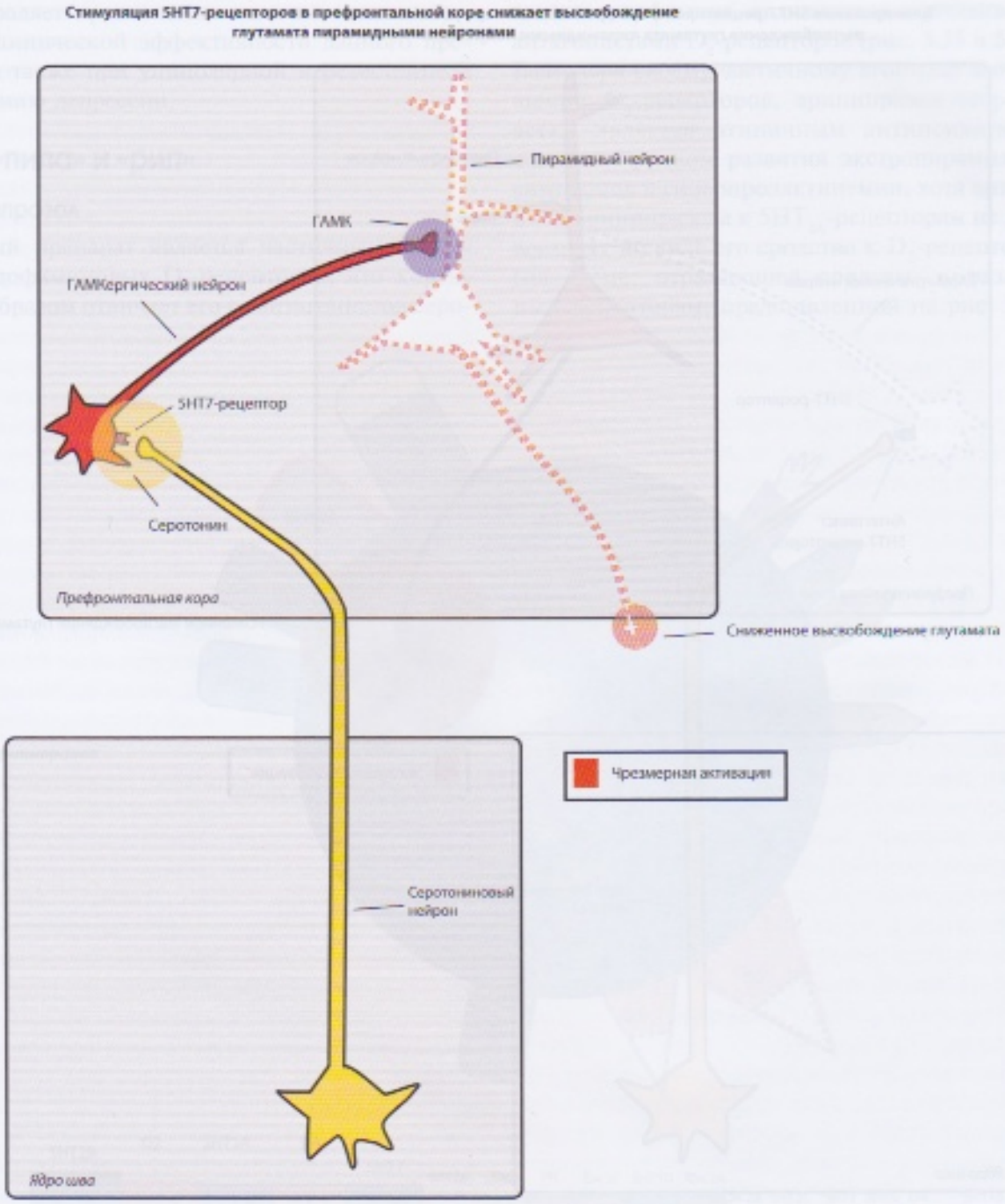


Рис. 5.61, Б. Стимуляция $5HT_7$-рецепторов в префронтальной коре снижает высвобождение глутамата пирамидными нейронами. Серотонин связывается с $5HT_7$-рецепторами, расположенными на вставочных ГАМКергических нейронах в префронтальной коре. Это стимулирует высвобождение γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) (поэтому ГАМКергический нейрон выделен на рисунке красным цветом), которая подавляет высвобождение глутамата (поэтому глутаматергический нейрон изображен на рисунке пунктирной линией)

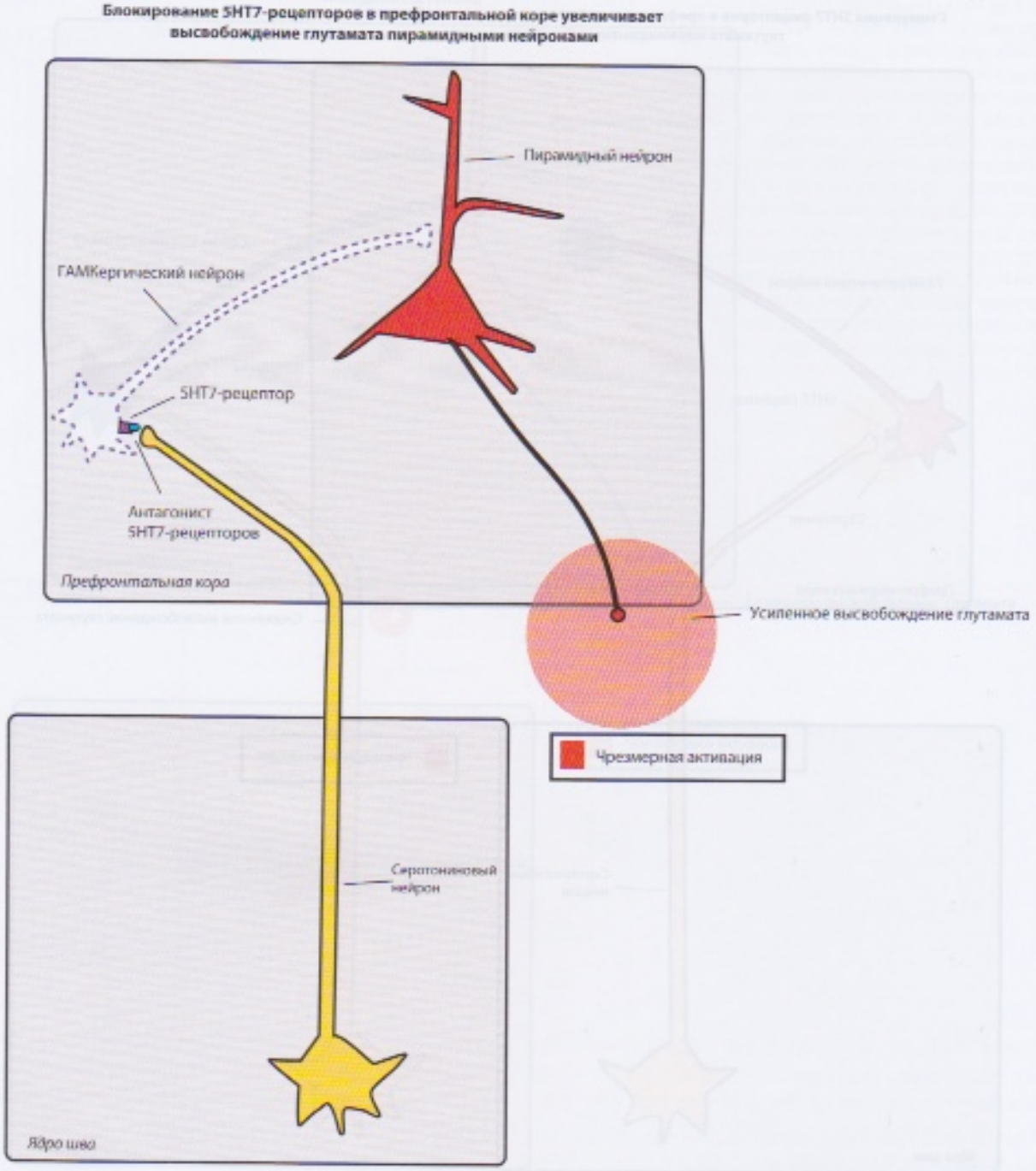


Рис. 5.61, В. Блокирование $5HT_7$-рецепторов в префронтальной коре увеличивает высвобождение глутамата пирамидными нейронами. Если $5HT_7$-рецепторы, расположенные на вставочных ГАМКергических нейронах в префронтальной коре, оказываются заблокированы, высвобождение γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) подавляется (поэтому ГАМКергический нейрон изображен на рисунке пунктирной линией). В отсутствии ГАМК глутаматергические пирамидные нейроны в префронтальной коре могут стать чрезмерно активными (поэтому глутаматергический нейрон выделен на рисунке красным цветом), что приведет к увеличению высвобождения глутамата в префронтальной коре

и позволяет предполагать наличие потенциальной клинической эффективности данного препарата также при униполярной и резистентной к лечению депрессии.

Два «пипа» и «рип»

Арипипразол

Данный препарат является частичным агонистом дофаминовых D_2-рецепторов, что коренным образом отличает его от антагонистов серотонина и дофамина, являющихся молчаливыми антагонистами D_2-рецепторов (рис. 5.35 и 5.62). Благодаря своему частичному агонизму в отношении D_2-рецепторов, арипипразол теоретически является атипичным антипсихотиком с низким риском развития экстрапирамидных симптомов и гиперпролактинемии, хотя антагонизм арипипразола к $5HT_{2A}$-рецепторам не превосходят по силе его сродство к D_2-рецепторам (на схеме, отражающей сродство к различным рецепторам, представленной на рис. 5.24,

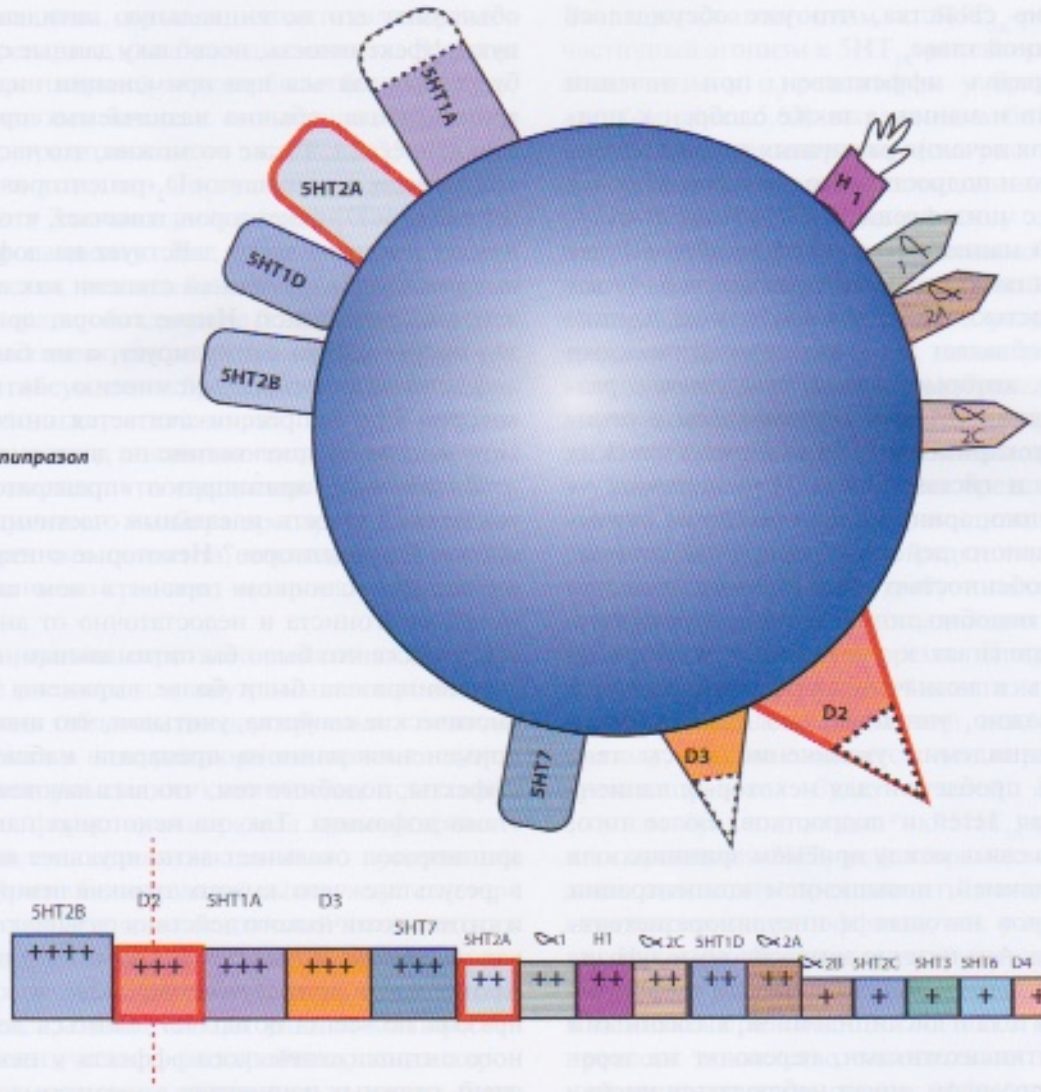


Рис. 5.62. Арипипразол: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания арипипразола с рецепторами. Арипипразол отличается от большинства других антипсихотиков тем, что он является скорее частичным агонистом D_2-рецепторов, нежели их антагонистом. На клинический профиль арипипразола могут оказывать влияние и другие важные фармакологические свойства препарата, такие как антагонизм в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов и антагонизм к $5HT_7$-рецепторам. У арипипразола слабо выражено или вовсе отсутствует сродство к тем рецепторам, которые обычно связывают с развитием значительной седации. Также арипипразол, по-видимому, не обладает фармакологическими свойствами, связанными с увеличением массы тела и повышенным кардиометаболическим риском (то есть не вызывает повышение концентрации триглицеридов в плазме натощак или повышение инсулинорезистентности). Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания арипипразола с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

в случае арипипразола $5HT_{2A}$-рецепторы располагаются правее D_2-рецепторов, в отличие от практически всех остальных атипичных антипсихотиков). Помимо этого, арипипразол проявляет свойства частичного агониста в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов, при этом данные свойства препарата выражены в большей степени, чем его антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам, однако они уступают по силе сродству к D_2-рецепторам (рис. 5.62). Предполагается, что частичный агонизм арипипразола к $5HT_{1A}$-рецепторам вносит свой вклад в его атипичные антипсихотические клинические свойства, что уже обсуждалось выше в данной главе.

Арипипразол эффективен при лечении шизофрении и мании, а также одобрен к применению для лечения различных групп пациентов детского и подросткового возраста, включая пациентов с шизофренией (от 13 лет и старше), острой манией/смешанной манией (10 лет и старше), а также пациентов в возрасте 6–17 лет с возбудимостью, связанной с аутизмом. Арипипразол не обладает теми фармакологическими свойствами, которые обычно связывают с развитием седации, то есть антагонизмом в отношении мускариновых M_1-холинергических рецепторов и гистаминовых H_1-рецепторов — соответственно, арипипразол обычно не оказывает седативного действия. Основной отличительной особенностью арипипразола является то, что он, подобно зипрасидону и луразидону, не предрасполагает к увеличению массы тела (либо лишь в незначительной степени), что особенно важно, учитывая, что даже в отсутствие дислипидемии увеличение массы тела может стать проблемой для некоторых пациентов, включая детей и подростков. Более того, похоже, что связь между приемом арипипразола и дислипидемией, повышением концентрации триглицеридов натощак и инсулинорезистентностью мала. Аналогично зипрасидону и луразидону, в тех случаях, когда пациентов с увеличением массы тела и дислипидемией, вызванными другими антипсихотиками, переводят на терапию арипипразолом, могут наблюдаться уменьшение массы тела и снижение концентрации триглицеридов натощак. Неизвестно, за счет каких фармакологических свойств арипипразол отличается от других препаратов более низким метаболическим риском, однако это отличие может объясняться отсутствием у него сродства к тем рецепторам, которые предположительно опосредуют развитие инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии (см. рис. 5.42).

Арипипразол одобрен к применению в качестве антидепрессанта для аугментации СИОЗС/ИОЗСН при резистентном к лечению большом депрессивном расстройстве. Кроме того, арипипразол часто назначается при лечении биполярной депрессии, хотя такое применение препарата официально не было одобрено. Отличие действия арипипразола при депрессии от его действия при шизофрении, конечно, неизвестно. Однако выраженный частичный агонизм арипипразола в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов и антагонизм к $5HT_7$-рецепторам теоретически объясняют его потенциальную антидепрессивную эффективность, поскольку данные свойства будут проявляться при применении низких доз арипипразола, обычно назначаемых при лечении депрессии. Также возможно, что частичный агонизм как в отношении D_2-рецепторов, так и в отношении D_3-рецепторов, означает, что арипипразол в низких дозах действует на дофаминовые рецепторы в большей степени как агонист, чем как антагонист. Иначе говоря, арипипразол скорее слегка стимулирует, а не блокирует дофаминовую нейротрансмиссию, активность которой при депрессии считается сниженной, хотя данное предположение не доказано.

Является ли арипипразол «препаратом Златовласки», то есть идеальным частичным агонистом D_2-рецепторов? Некоторые считают, что он все же «слишком горяч»: в нем слишком много от агониста и недостаточно от антагониста, а также что было бы оптимальным, если бы у арипипразола были более выражены антагонистические свойства, учитывая, что иногда при применении данного препарата наблюдаются эффекты, подобные тем, что вызываются агонистами дофамина. Так, на некоторых пациентов арипипразол оказывает активирующее влияние, в результате чего вместо транквилизирующего и антипсихотического действия развиваются легкая ажитация, а также тошнота и иногда рвота. Кроме того, применение высоких доз арипипразола не всегда позволяет добиться достаточного антипсихотического эффекта у некоторых очень сложных пациентов; в некоторых случаях при лечении психозов повышение дозы выше определенной отметки не приводит к повышению эффективности или оказывается даже менее эффективной мерой, чем применение более низких доз. Подобные наблюдения позволяют предположить, что при лечении таких пациентов арипипразол был бы более эффективен, если бы обладал более выраженными антагонистическими свойствами, располагаясь при этом ближе

к левому, антагонистическому, краю спектра, представленного на рис. 5.35.

С другой стороны, некоторые специалисты придерживается мнения, что арипипразол, напротив, «слишком холоден», то есть в нем слишком много от антагониста, поскольку у некоторых пациентов при применении данного препарата наблюдаются эффекты, подобные тем, что вызываются антагонистами дофамина. Так, при применении арипипразола у некоторых пациентов может развиваться акатизия, проявления которой обычно уменьшаются при снижении дозы, назначении антихолинергического препарата или бензодиазепинов. В таком случае арипипразол можно было бы улучшить, переместив его ближе к агонистическому краю спектра, представленного на рис. 5.35. Правда состоит в том, что не существует идеального «препарата Златовласки», который подходил бы каждому пациенту. На завершающих стадиях клинических исследований сейчас находятся два препарата, обладающие более выраженными антагонистическими свойствами, чем арипипразол (см. обсуждение брекспипразола[®] и карипразина[®] ниже, а также рис. 5.35). В скором времени может появиться целый ряд частичных агонистов, что предоставит возможность индивидуального подбора препарата для каждого конкретного пациента, поскольку нет такого лекарственного средства, которое подходило бы всем.

Арипипразол короткого действия доступен в форме раствора для внутримышечных инъекций, в виде таблеток, диспергируемых в полости рта, а также в виде раствора для приема внутрь. Завершающую стадию клинических испытаний проходит форма арипипразола пролонгированного действия для инъекционного применения 1 раз в 4 нед. Ее выхода на рынок ждут с нетерпением: это еще один атипичный антипсихотик пролонгированного действия, который потенциально может способствовать повышению комплаенса, особенно при ранней манифестации психотического расстройства, когда хорошая переносимость арипипразола может быть особенно важна (на момент издания перевода данной книги на русский язык арипипразол пролонгированного действия уже зарегистрирован в США. — *Примеч. ред.*).

Брекспипразол[®]

Как легко догадаться по названию, брекспипразол[®] по химической структуре схож с арипипразолом. С фармакологической точки зрения он отличается от арипипразола по нескольким параметрам (сравните рис. 5.63 и 5.62). Брекспипразол[®] еще проходит завершающую стадию клинических испытаний, поэтому клинические корреляты этих фармакологических различий устанавливаются лишь в настоящее время (на момент издания перевода данной книги на русский язык брекспипразол[®] уже зарегистрирован в США. — *Примеч. ред.*). Во-первых, брекспипразол[®] обладает более выраженным антагонизмом к D_2-рецепторам, чем арипипразол, располагаясь левее, ближе к антагонистическому краю спектра, представленного на рис. 5.35. Во-вторых, антагонизм к $5HT_{2A}$-рецепторам, частичный агонизм к $5HT_{1A}$-рецепторам, а также антагонизм к α_1-рецепторам у брекспипразола[®] (см. рис. 5.63) выражены в большей степени, чем у арипипразола (см. рис. 5.62), если сопоставлять выраженность данных свойств со сродством к D_2-рецепторам у обоих препаратов. Теоретически это должно усиливать атипичные антипсихотические свойства брекспипразола[®] и способствовать редукции экстрапирамидных симптомов, несмотря на то что антагонизм к D_2-рецепторам у брекспипразола[®] выражен в большей степени, чем у арипипразола. Пока клинические испытания подтверждают эту гипотезу: при применении брекспипразола[®] частота развития экстрапирамидных симптомов очень мала, также крайне редки случаи развития акатизии. Это еще требует подтверждения в широкомасштабных исследованиях, которые проходят в настоящее время. Предполагается наличие у брекспипразола[®] антипсихотического и антиманиакального действий, подобно арипипразолу, однако ожидается, что переносимость брекспипразола[®] будет лучшей. Частичный агонизм брекспипразола[®] к $5HT_{1A}$-рецепторам и антагонизм к $5HT_7$-рецепторам (см. рис. 5.63) дают основание предполагать наличие у него антидепрессивного эффекта, как у арипипразола. Наконец, брекспипразол[®] является потенциальным препаратом для лечения ажитации и психозов при деменции. Однако необходимо провести множество клинических исследований для подтверждения как эффективности, так и безопасности применения брекспипразола[®] при таких состояниях.

Карипразин[®]

Карипразин[®] — еще один частичный агонист дофаминовых D_2-рецепторов, проходящий завершающую стадию клинических испытаний, в которых изучается его применение при шизофрении, острой мании при биполярном расстройстве, депрессии при биполярном расстройстве

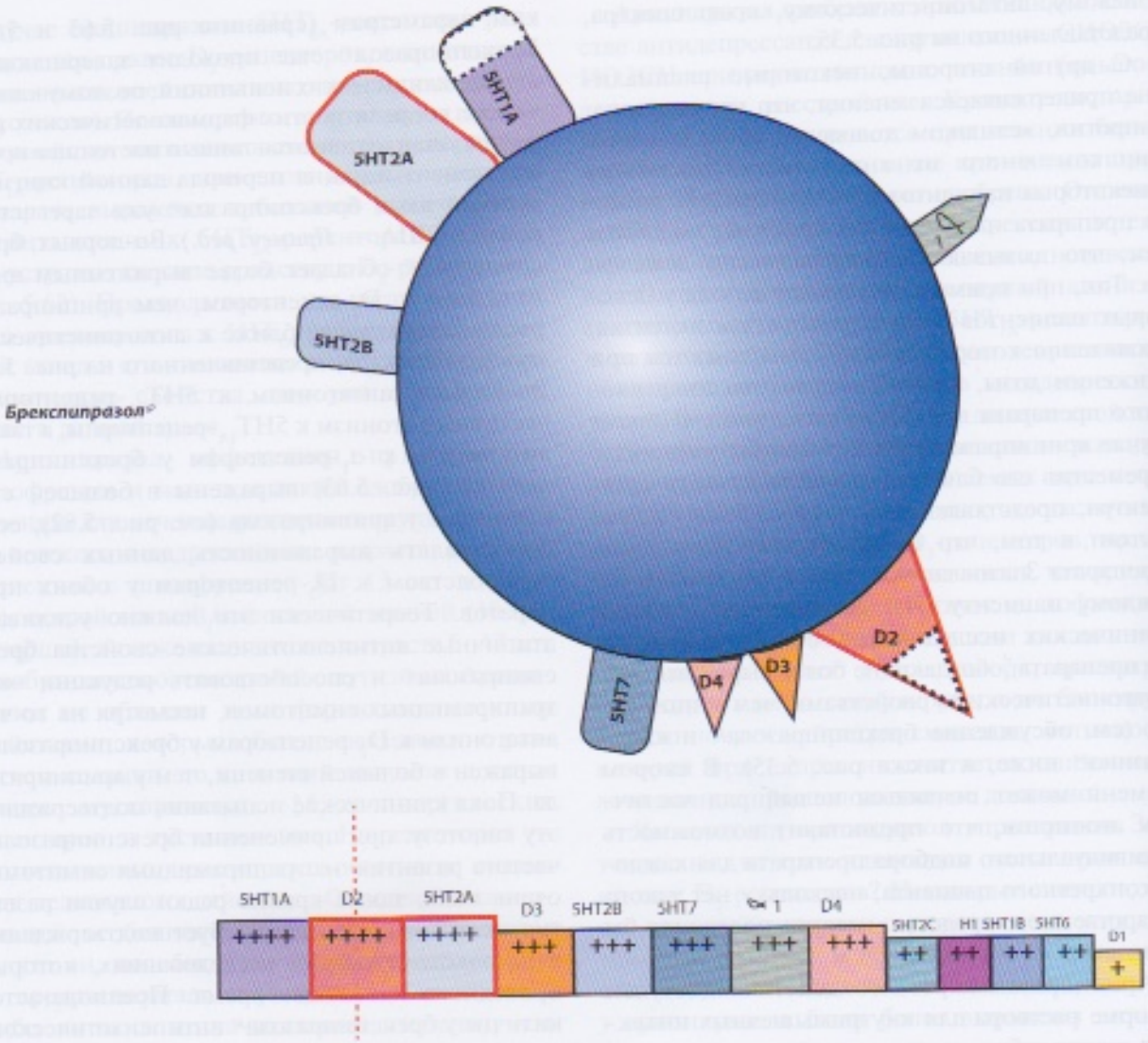


Рис. 5.63. Брексипразол®: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания брексипразола® с рецепторами. Фармакологический профиль брексипразола® сходен с профилем арипипразола: брексипразол® также является скорее частичным агонистом D_2-рецепторов, нежели их антагонистом, и обладает выраженным сродством к $5HT_{2A}$-, $5HT_{1A}$-рецепторам и $5HT_7$-рецепторам. По-видимому, брексипразол® также не взаимодействует с теми рецепторами, которые обычно связывают со значительной седацией, увеличением массы тела и повышенным кардиометаболическим риском, хотя в настоящее время еще рано оценивать клинический профиль данного препарата. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания брексипразола® с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

и резистентной к терапии депрессии (на момент издания перевода данной книги на русский язык карипразин® уже зарегистрирован в США. — *Примеч. ред.*). Карипразин® проявляет более выраженный антагонизм к D_2-рецепторам, чем арипипразол, располагаясь ближе к антагонистическому краю спектра, представленного на рис. 5.35. Кроме того, агонистические свойства карипразина® выражены в меньшей степени, чем у схожего с ним частичного агониста бифепрунокса® — препарата, не получившего одобрения FDA вследствие своих слишком выраженных агонистических свойств, которые клинически проявлялись в меньшей эффективности, чем у антипсихотических препаратов сравнения, чрезмерном активирующем действии, слишком медленном режиме титрования дозы и в слишком частых случаях возникновения тошноты и рвоты. Теоретически высоким дозам карипразина® можно отдавать предпочтение при лечении

шизофрении и мании, акцентируя его антагонистическое действие, а низким дозам — при лечении депрессии, акцентируя его агонистические свойства и потенциально его уникальное действие на D_3-рецепторы. Режим дозирования, эффективность и побочные эффекты карипразина[P] все еще исследуются, однако к настоящему моменту уже установлено, что риск увеличения массы тела при применении карипразина[P] низок, равно как и риск развития метаболических осложнений. У препарата имеются два длительно действующих активных метаболита, что открывает потенциально интересные возможности создания новых лекарственных форм, таких как препараты пролонгированного действия для перорального приема, которые нужно будет принимать 1 раз в неделю, 1 раз в 2 нед или даже 1 раз в месяц.

Карипразин[P] уже сейчас демонстрирует низкую частоту развития экстрапирамидных симптомов в клинических исследованиях, что может быть обусловлено его выраженным частичным агонизмом в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов и менее выраженным антагонизмом к $5HT_{2A}$-рецепторам (рис. 5.64). При применении более высоких доз карипразин[P], вероятно, способен блокировать $5HT_7$-рецепторы и $5HT_{2C}$-рецепторы, что гипотетически может обусловливать антидепрессивное действие. При применении очень низких доз препарата имеются теоретически интересные фармакологические возможности, связанные с уникальным для карипразина[P] превосходством сродства к D_3-рецепторам над сродством к D_2-рецепторам, при этом на оба типа рецепторов препарат действует как частичный агонист, а не как антагонист (см. рис. 5.64). Роль D_3-рецепторов остается во многом неизвестной, данные рецепторы могут быть связаны с когнитивными функциями, настроением, эмоциями, а также с вознаграждением и злоупотреблением психоактивными веществами. Сложно разделить роли D_2-рецепторов и D_3-рецепторов: практически все антипсихотики воздействуют на оба типа рецепторов, при этом развивающиеся клинические эффекты связывают с воздействием на D_2-рецепторы. Однако при применении низких доз карипразина[P] существует окно избирательного действия на D_3-рецепторы, когда занятыми препаратом оказываются преимущественно они

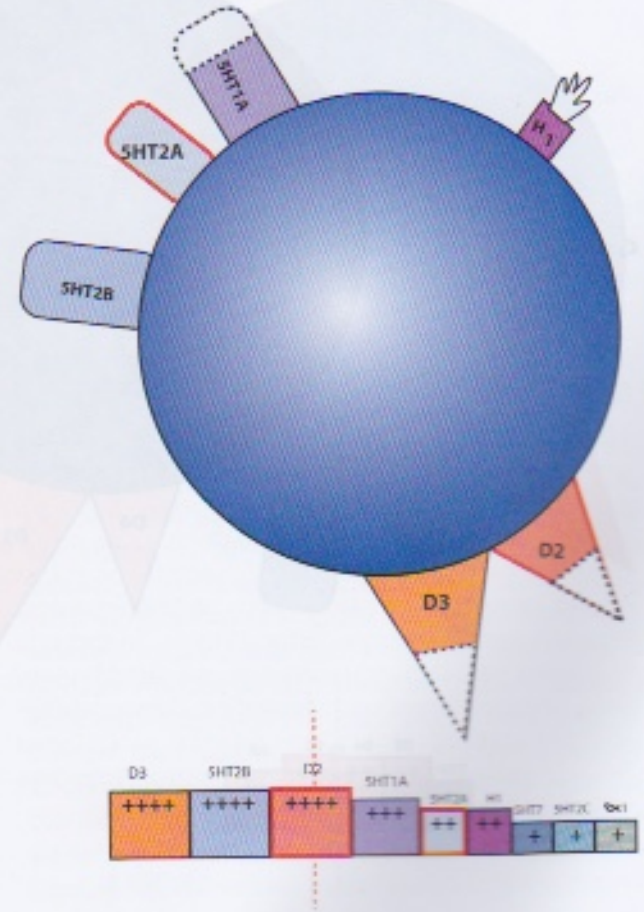


Рис. 5.64. Карипразин[P]: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания карипразина[P] с рецепторами. Карипразин[P] обладает выраженным сродством к D_3-, $5HT_{2B}$-, D_2-рецепторам и $5HT_{1A}$-рецепторам, и сравнительно более слабой аффинностью связывания с $5HT_{2A}$-рецепторами и H_1-рецепторами. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания карипразина[P] с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

(см. рис. 5.64). Благодаря этому теоретически появляется возможность определить, отличаются ли клинические эффекты, связанные с воздействием на D_3-рецепторы от присущих всем остальным антипсихотическим препаратам клинических эффектов, связанных с воздействием на D_2-рецепторы (плюс D_3-рецепторы).

Другие

Сульпирид

Сульпирид по химической структуре сходен с созданным позднее амисульпридом; данный препарат изначально разрабатывался как традиционный антипсихотик (рис. 5.65). В обычных антипсихотических дозах сульпирид, как правило, вызывает экстрапирамидные симптомы и повышение концентрации пролактина, однако при применении низких доз он связывается преимущественно с D_3-рецепторами и может оказывать активирующее действие, а также демонстрировать эффективность в отношении негативных симптомов шизофрении и симптомов депрессии. Если относить сульпирид к частичным агонистам D_2-рецепторов, следует отметить, что по своим фармакологическим свойствам он, вероятно, чрезвычайно близок к «молчаливым» антагонистам. К тому же в качестве частичного агониста данный препарат может действовать лишь при применении низких доз. В случае применения более высоких антипсихотических доз сульпирид выступает в качестве традиционного антагониста D_2-рецепторов (см. рис. 5.35).

Амисульприд

Амисульприд, как и сульпирид, был разработан и появился на рынке Европы и других стран еще до всеобщего признания концепции о частичном агонизме в отношении дофаминовых рецепторов. Поэтому он не исследовался в доклинических испытаниях в соответствии с теми стандартами, которые применяют в отношении более новых антипсихотических препаратов. Однако некоторые клинические данные дают основание предполагать, что амисульприд является атипичным антипсихотиком, а его атипичные клинические свойства реализуются благодаря тому, что он является частичным агонистом, расположенным очень близко к антагонистическому краю спектра,

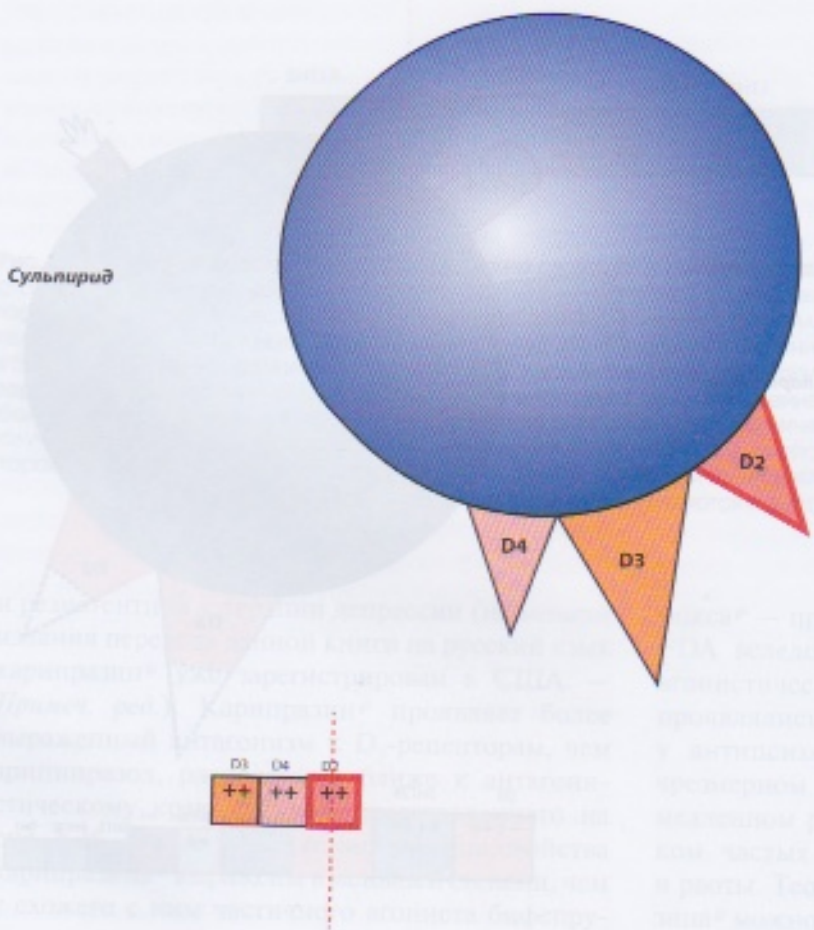


Рис. 5.65. Сульпирид: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания сульпирида с рецепторами. В обычно применяемых дозах сульпирид обладает профилем действия традиционного антипсихотика, однако при применении низких доз он может быть частичным агонистом D_2-рецепторов, хотя, по-видимому, все же находится ближе к антагонистическому краю спектра. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания сульпирида с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

представленного на рис. 5.35. Амисульприд не обладает сродством к $5HT_{2A}$-рецепторам или $5HT_{1A}$-рецепторам, которое могло бы объяснять низкую частоту развития экстрапирамидных симптомов, а также уменьшение выраженности негативных симптомов шизофрении и улучшение состояния пациентов с депрессией при его применении, особенно в низких дозах. Однако амисульприд является антагонистом $5HT_7$-рецепторов (рис. 5.66). Как и в случае всех остальных антипсихотиков, неизвестно, как воздействие амисульприда на D_3-рецепторы отражается на его клиническом профиле.

Способность амисульприда вызывать увеличение массы тела, дислипидемию и диабет подробно не исследовалась. Амисульприд вызывает дозозависимое удлинение интервала *QTc*. Поскольку амисульприд может вызывать гиперпролактинемию, то на спектре частичных агонистов (если его вообще можно относить к частичным агонистам) он будет располагаться ближе к молчаливым антагонистам, чем арипипразол. При этом в качестве частичного агониста данный препарат может действовать лишь при применении низких доз. В случае же применении высоких доз амисульприд выступает в качестве традиционного антагониста D_2-рецепторов (см. рис. 5.35).

Сертиндол

Сертиндол является атипичным антипсихотиком, обладающим свойствами антагониста серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов и дофаминовых D_2-рецепторов (рис. 5.67). Изначально он был одобрен для применения в некоторых европейских странах. Однако затем сертиндол изъяли с рынка для дальнейшего изучения на предмет безопасности в отношении развития сердечно-сосудистых нарушений и способности удлинять интервал *QTc*. После этого он снова был введен в некоторых странах в качестве препарата второй линии. Сертиндол может оказаться результативным в тех случаях, когда применение других антипсихотиков не приводит к улучшению состояния пациентов. Однако назначать его следует лишь при наличии возможности осуществления тщательного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы и лекарственных взаимодействий.

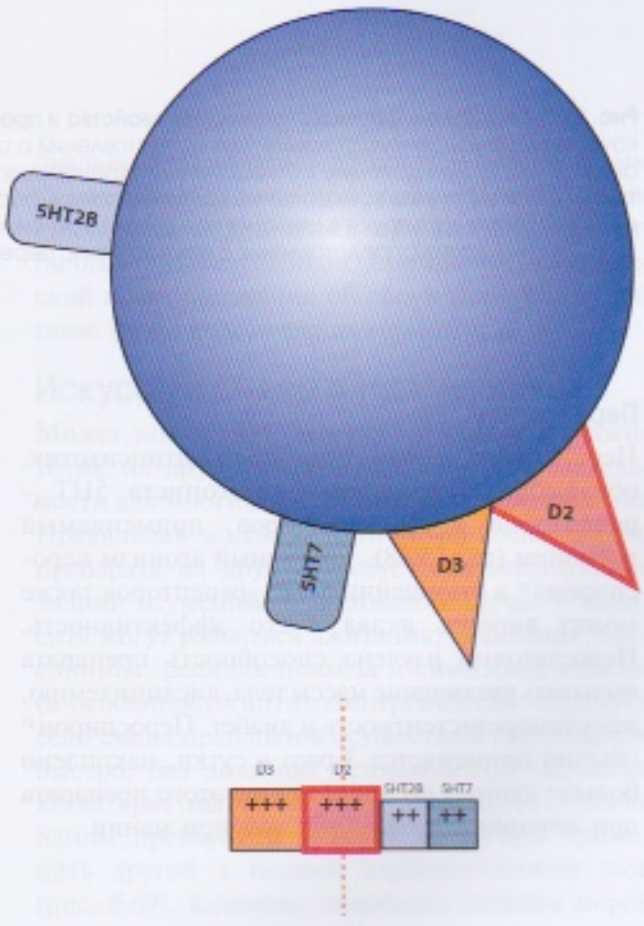


Рис. 5.66. **Амисульприд: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами.** На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания амисульприда с рецепторами. Амисульприд не обладает сродством к $5HT_{2A}$-рецепторам или $5HT_{1A}$-рецепторам, однако является скорее частичным агонистом D_2-рецепторов, нежели их антагонистом. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания амисульприда с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

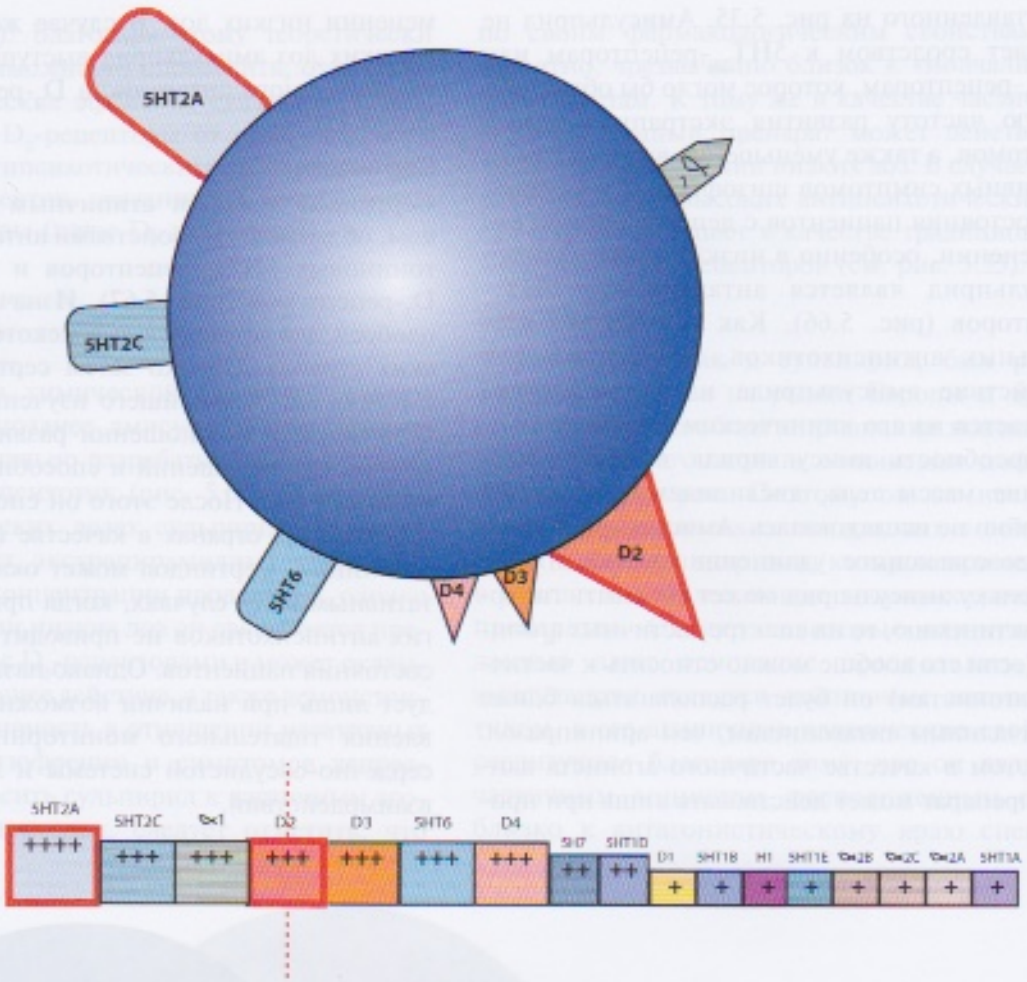


Рис. 5.67. Сертиндол: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания сертиндола с рецепторами. Мощное антагонистическое действие в отношении α_1-адренорецепторов может объяснять некоторые побочные эффекты сертиндола. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания сертиндола с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

Перospирон®

Перospирон® — это атипичный антипсихотик, обладающий свойствами антагониста $5HT_{2A}$-рецепторов и D_2-рецепторов, применяемый в Японии (рис. 5.68). Частичный агонизм перospирона® в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов также может вносить вклад в его эффективность. Недостаточно изучена способность препарата вызывать увеличение массы тела, дислипидемию, инсулинорезистентность и диабет. Перospирон® обычно применяется 3 раза в сутки, накоплено больше данных по применению этого препарата при лечении шизофрении, чем при мании.

Антипсихотические препараты в клинической практике

Назначение антипсихотиков в клинической практике может существенно отличаться от их изучения в ходе клинических исследований. В реальной клинической практике зачастую встречаются более сложные пациенты, состояние которых может не соответствовать диагностическим критериям официально зарегистрированных показаний к применению, а частота коморбидности в целом значительно превосходит таковую у пациентов, участвующих в клинических испытаниях. Поэтому практикующему психофармакологу важно принимать во внима-

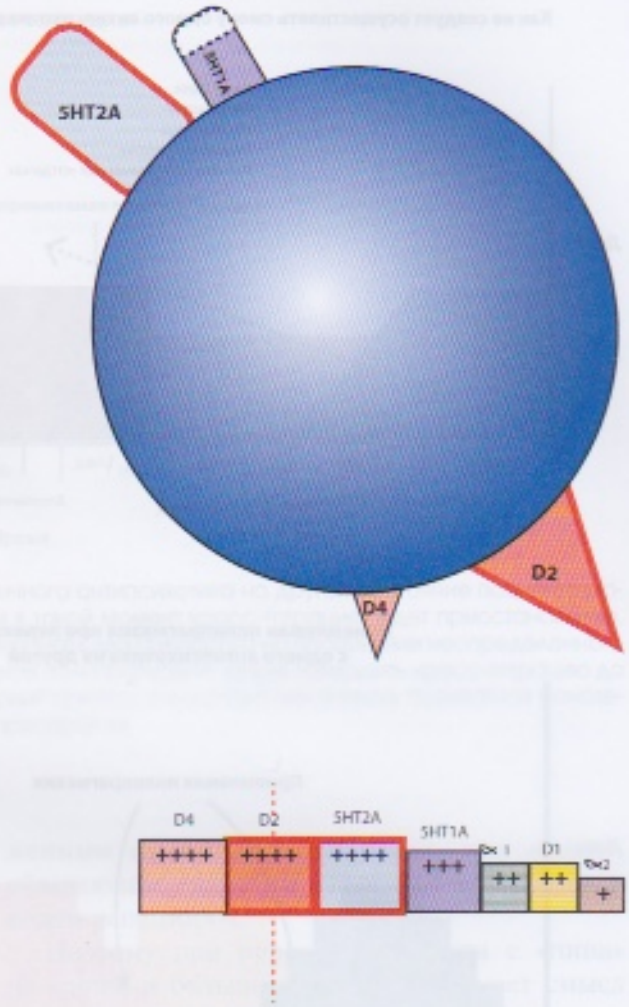


Рис. 5.68. Перospирон®: фармакологические свойства и профиль связывания с рецепторами. На рисунке представлен качественный консенсус современных представлений о свойствах связывания перospирона® с рецепторами. Частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов может способствовать эффективности препарата в отношении аффективных и когнитивных симптомов. Как и в случае всех атипичных антипсихотиков, обсуждаемых в данной главе, свойства связывания перospирона® с рецепторами варьируют в широких пределах в зависимости от техники измерения, а также от одной лаборатории к другой; представления о них постоянно пересматриваются и дополняются новыми данными

ние тот факт, что клиническое действие различных атипичных антипсихотических препаратов может отличаться у разных пациентов и что эти вопросы не всегда хорошо изучаются в ходе рандомизированных контролируемых исследований. Это также означает, что те клинические эффекты, которые в среднем регистрируются в ходе клинических испытаний, не являются наилучшим указателем на спектр возможных клинических ответов у отдельных пациентов. Более того, оптимальные дозы, рекомендуемые на основании данных клинических исследований, зачастую не совпадают с оптимальными дозами, применяемыми в клинической практике (слишком высокие для одних препаратов и слишком низкие для других). Наконец, хотя практически все исследования представляют собой прямое сравнение с монотерапией другим препаратом и/или плацебо, в условиях реальной клинической практики многие пациенты получают лечение двумя антипсихотиками или антипсихотиками в сочетании с другими психотропными препаратами. Иногда это бывает рационально и оправданно, а иногда — нет. Далее мы кратко обсудим некоторые вопросы, с которыми приходится сталкиваться при назначении атипичных антипсихотиков, применяя в клинической практике знания об обсуждавшихся в этой главе фармакологических механизмах.

Искусство смены антипсихотиков

Может показаться, что сменить один антипсихотик на другой легко, однако в действительности для многих пациентов это проблематично. Правильная замена одного антипсихотического препарата на другой требует соответствующих знаний и умений. В противном случае у пациента могут развиться ажитация, активация, бессонница, рецидив психоза и симптомы отмены (в особенности антихолинергическая «отдача»), если смена препаратов осуществляется слишком быстро, без должной осторожности, особенно когда врач пытается резко прекратить лечение одним препаратом и сразу же начать применять другой в полной терапевтической дозе (рис. 5.69). Конечно, подобным образом порой

Рис. 5.69. Как не следует осуществлять смену одного антипсихотика на другой? Перевод пациента с одного антипсихотического препарата на другой требует большой осторожности, поскольку важно избежать развития симптомов отмены, рецидива психоза или усиления побочных эффектов. В целом это означает, что нельзя резко прекращать прием первого антипсихотика, нельзя допускать перерыва между приемом первого и второго препаратов, а также нельзя начинать прием второго антипсихотика с полной дозы

Рис. 5.70. Смена одного антипсихотика на другой. Смену одного антипсихотика на другой обычно целесообразно проводить методом кросс-титрации, то есть путем снижения дозы первого препарата и одновременного наращивания дозы второго на протяжении от нескольких дней до нескольких недель. Это приводит к временному приему сразу двух препаратов, однако такая тактика оправдана, поскольку нацелена на уменьшение побочных эффекта и снижение риска рецидива симптомов, а также на ускорение успешного перехода на второй препарат

приходится поступать в ургентных ситуациях, когда нет времени для более бережного перехода с одного лекарственного препарата на другой. Полные терапевтические дозы можно назначать тем пациентам, которые на момент начала лечения данным препаратом не принимают другой антипсихотик. В случае замены одного препарата на другой обычно требуется соблюдать определенный алгоритм перехода, чтобы клиническое состояние пациента оставалось стабильным или улучшалось. При этом наилучших результатов обычно позволяет добиться кросс-титрация, осуществляемая на протяжении нескольких дней или недель (рис. 5.70). В результате в течение определенного времени имеет место одновременный прием двух антипсихотических препаратов, при этом доза одного препарата увеличивается, а доза другого уменьшается. Такая полипрагмазия приемлема и даже желательна до момента завершения процедуры перехода на другой препарат (см. рис. 5.70).

Иногда процесс замены лекарственного препарата на схожий может занять длительное время. Тем не менее важно довести переход с одного препарата на другой до конца и не попасться в ловушку кросс-титрации, как это показано на рис. 5.71. Иногда случается так, что в процессе уменьшения дозы первого препарата и наращивания дозы второго состояние пациента улучшается, и врач решает остановиться, не завершив кросс-титрацию, то есть не отменив до конца первый препарат и не доведя дозу второго препарата до полной. Так поступать не рекомендуется, поскольку целью является попытка лечения полной терапевтической

Рис. 5.71. Ловушка кросс-титрации. При смене одного атипичного антипсихотика на другой состояние пациента может улучшиться в середине процесса кросс-титрации. Если в такой момент кросс-титрация будет приостановлена, результатом этого станет полипрагмазия, и пациент будет принимать два препарата на протяжении неопределенного периода времени. В целом, прежде чем прибегать к длительной полипрагмазии, лучше завершить кросс-титрацию до конца, как это показано на рис. 5.70, полностью отменив первый препарат и осуществив попытку адекватной монотерапии вторым препаратом

дозой второго препарата. Продолжительная полипрагмазия с применением двух препаратов недостаточно хорошо изучена, а также может быть весьма дорогостоящей. Если результаты лечения вторым препаратом неудовлетворительные, в большинстве случаев предпочтительно попробовать перевести пациента на третий препарат (см. рис. 5.70), а не продолжать на протяжении неопределенного периода времени лечение одновременно двумя препаратами, что является неприемлемой полипрагмазией (см. рис. 5.71).

Замена одного препарата на схожий с ним с фармакологической точки зрения препарат обычно проходит легче, быстрее и с наименьшим количеством осложнений; так, переход с «пина» на другой «пин» или с «дона» на другой «дон» осуществляется в течение всего одной недели (рис. 5.72). Однако при слишком быстром переходе с «пина» на «дон» могут возникать проблемы (рис. 5.73). Как подробно обсуждалось ранее в этой главе, профили связывания с рецепторами у «пинов» и «донов» различны. Наиболее существенное отличие заключается в том, что «пины» в целом обладают более выраженными антихолинергическими и антигистаминными свойствами (см. рис. 5.39), а также более выраженным антагонистическим действием в отношении α_1-рецепторов (см. рис. 5.40). Поэтому «пины» в целом характеризуются более выраженным седативным действием, чем «доны», обладающие меньшим сродством к указанным видам рецепторов.

Поэтому при переводе пациента с «пина» на «дон», в большинстве случаев имеет смысл отменять «пин» медленно, на протяжении как минимум 2 нед, чтобы позволить пациенту адаптироваться к прекращению блокирования холинергических, гистаминовых и α_1-рецепторов. Это позволит добиться лучшей переносимости смены препарата, избежав антихолинергической «отдачи», ажитации и бессонницы (рис. 5.73). При отмене особого «пина» — клозапина — уменьшать дозу всегда следует очень медленно, на протяжении 4 нед или более, если это возможно, чтобы свести к минимуму вероятность рецидива психоза, а также антихолинергической «отдачи» (рис. 5.74).

При смене препаратов в обратной последовательности, то есть с «дона» на «пин», наилучший подход в большинстве случаев состоит в наращивании дозы «пина» в течение 2 нед или более, в то время как «дон», как правило, можно отменить достаточно быстро, в течение 1 нед. Такая тактика позволяет пациенту выработать толерантность к седативным эффектам большинства «пинов» (рис. 5.75).

Переходы на арипипразол и с арипипразола — это особый случай, отчасти из-за отличающихся фармакологических свойств арипи-

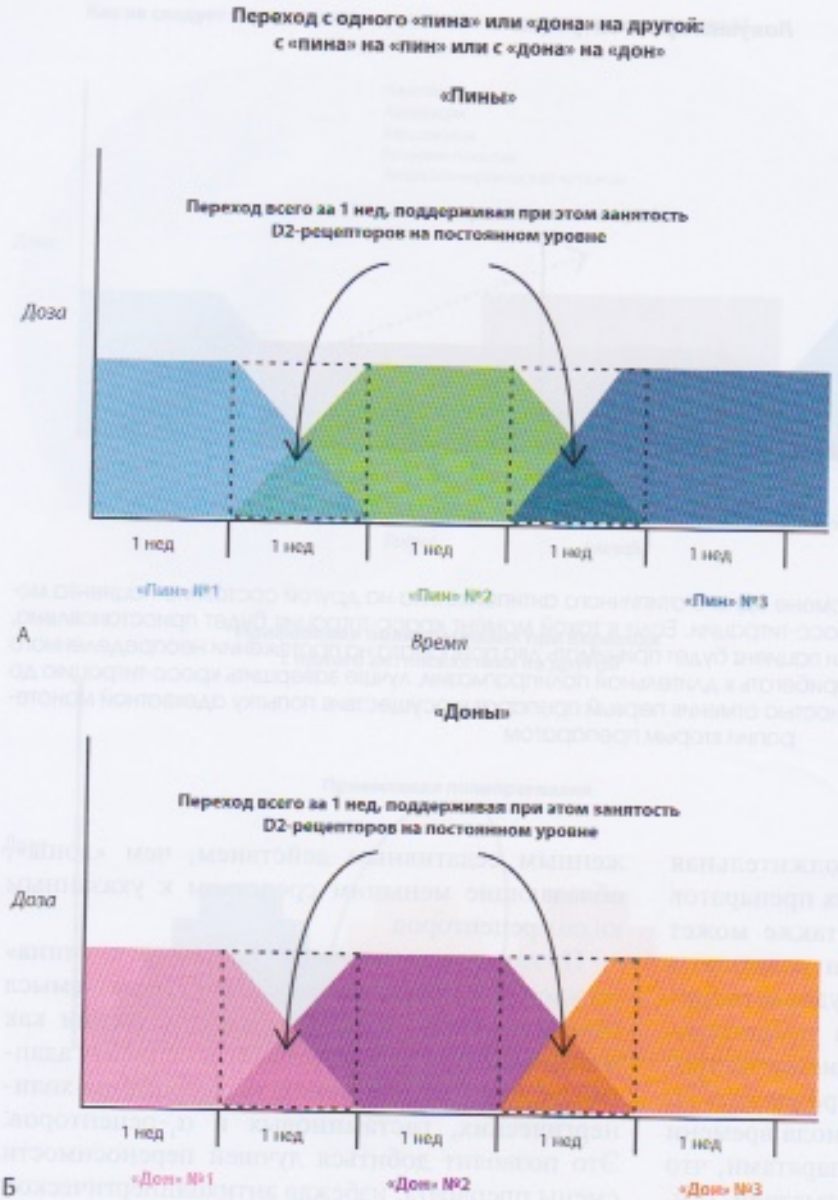


Рис. 5.72. Переход с одного «пина» или «дона» на другой. (А) Переход с одного «пина» (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин) на другой можно осуществить всего за 1 нед, поддерживая при этом занятость D_2-рецепторов на постоянном уровне. (Б) Аналогично этому переход с одного «дона» (рисперидон, палиперидон, зипрасидон, илоперидон[P], луразидон) на другой также можно осуществить всего за 1 нед, поддерживая при этом занятость D_2-рецепторов на постоянном уровне

празола, а отчасти из-за того, что он обладает более выраженным сродством к D_2-рецепторам, чем многие другие препараты. Это означает, что применение арипипразола фактически приводит к немедленному вытеснению первого препарата с D_2-рецепторов. Эти принципы, вероятно, применимы и к двум новым «пину» и «рипу» (брекспипразол[P] и карипразин[P]), поскольку они оба обладают схожими с арипипразолом профилем связывания и сродством к D_2-рецепторам, а также являются частичными агонистами D_2-рецепторов. Однако пока еще накоплено мало опыта по переводу пациентов на брекспипразол[P] или карипразин[P], а также по замене данных препаратов на другие.

Переход на арипипразол

Так, при переходе на арипипразол с «пина» в большинстве случаев имеет смысл начинать применение арипипразола со средних, а не с низких доз, быстро наращивая дозу в течение 3–7 дней, в то время как дозу «пина» следует уменьшать постепенно, на протяжении 2 нед (рис. 5.76). Дозу арипипразола рекомендуется наращивать быстро, поскольку арипипразол фактически немедленно вытесняет первый препарат с D_2-рецепторов. Поэтому резонно довести дозу арипипразола до терапевтической за короткий период времени. Медленное снижение дозы «пина» позволяет адаптироваться холинергическим и гистаминергическим рецеп-

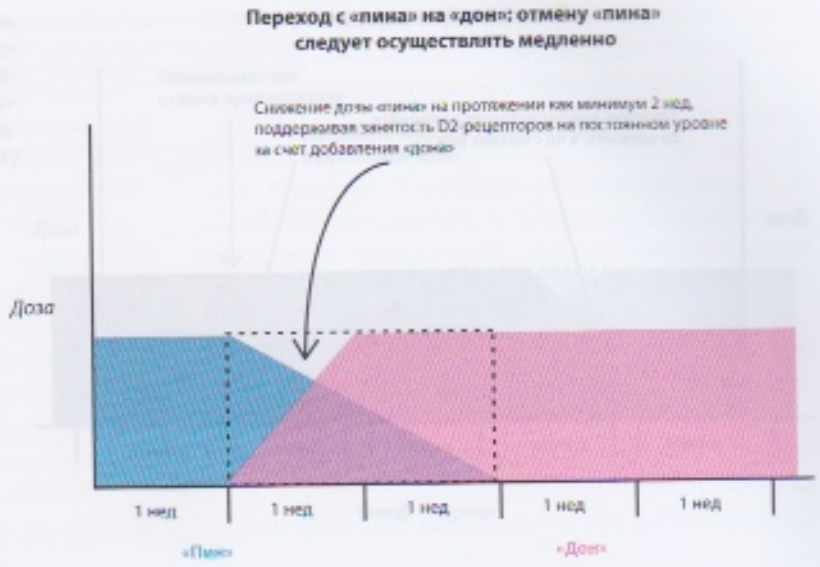


Рис. 5.73. Переход с «пина» на «дон». При переходе с «пина» (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин) на «дон» (рисперидон, палиперидон, зипрасидон, илоперидон*, луразидон) снижать дозу «пина» следует на протяжении как минимум 2 нед, поддерживая при этом занятость D_2-рецепторов на постоянном уровне при добавлении «дона»

Рис. 5.74. Отмена клозапина. Отмену клозапина всегда необходимо осуществлять медленно, снижая его дозу на протяжении 4 нед перед началом применения другого антипсихотика

Рис. 5.75. Переход с «дона» на «пин». При переходе с «дона» (рисперидон, палиперидон, зипрасидон, илоперидон*, луразидон) на «пин» (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин) наилучшей переносимости можно добиться, наращивая дозу «пина» в течение 2 нед, поддерживая при этом занятость D_2-рецепторов на постоянном уровне при снижении дозы «дона»

Рис. 5.76. Переход с «пина» на арипипразол. Арипипразол обладает более выраженным сродством к D_2-рецепторам, чем большинство «пинов» (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин), вследствие этого при переходе с «пина» на арипипразол высока вероятность обострения симптоматики. Поэтому целесообразно начинать терапию арипипразолом со средних, а не с низких доз, постепенно снижая дозу «пина» в течение 2 нед

Рис. 5.77. Переход с «дона» на арипипразол. При переходе на арипипразол с «дона» (рисперидон, паліперидон, зипрасидон, илоперидон*, луразидон) рекомендуется начинать терапию арипипразолом со средних, а не с низких доз, снижая при этом дозу «дона» в течение 1 нед

торам и минимизировать проявления реакций отмены. Кроме того, при такой тактике в период наращивания дозы арипипразола седативное действие «пина» будет прекращаться медленно (см. рис. 5.76). При переходе на арипипразол с «дона» (рис. 5.77) также следует начинать применение арипипразола со средних, а не с низких доз, быстро наращивая дозу в течение 3–7 дней, однако дозу «дона» можно снижать на протяжении 1 нед, поскольку для «донов» менее характерны антихолинергические и антигистаминные реакции отмены.

Переход с арипипразола

При смене препаратов в обратной последовательности, то есть при переходе с арипипразола на «пин» предпочтительной считается одномоментная отмена арипипразола, обладающего не только выраженным сродством к D_2-рецепторам, но и очень длительным периодом полувыведения (больше 2 дней). При этом начинать применение «пина» следует со средних, а не с низких доз, которые в дальнейшем наращиваются в течение как минимум 2 нед (рис. 5.78). При переходе с арипипразола на «дон» предпочтительной также считается одномоментная отмена арипипразола. При этом начинать применение «дона» также следует со средних, а не с низких доз, которые в дальнейшем наращиваются на протяжении как минимум 1 нед (рис. 5.79).

Эти базовые принципы, безусловно, не являются универсальными для всех ситуаций и всех обсуждаемых здесь антипсихотических препаратов, однако они могут быть полезными, поскольку основываются не только на данных о профилях связывания препаратов с рецепторами, но также и на практическом клиническом опыте. Во многих частных случаях может возникнуть необходимость еще более медленной смены препарата, чем описано здесь. Более быстрый переход,

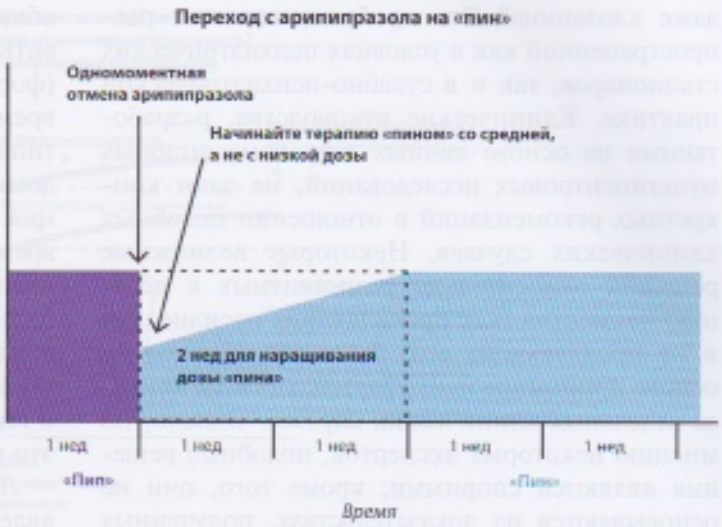


Рис. 5.78. Переход с арипипразола на «пин». При переходе с арипипразола на «пин» (клозапин, оланзапин, кветиапин, азенапин) рекомендуется одномоментно отменить арипипразол и начинать терапию «пином» со средней, а не с низкой дозы. Наращивать дозу «пина» следует в течение 2 нед

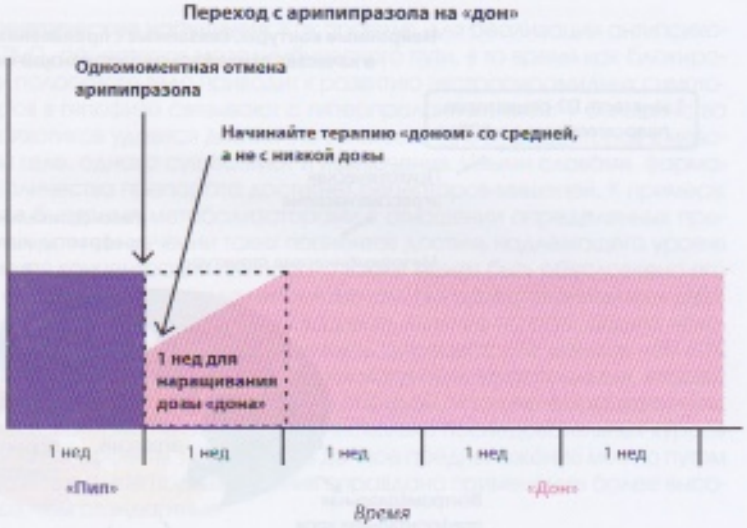


Рис. 5.79. Переход с арипипразола на «дон». При переходе с арипипразола на «дон» (рисперидон, палиперидон, зипрасидон, илоперидон*, луразидон) рекомендуется одномоментно отменить арипипразол и начинать терапию «доном» со средней, а не с низкой дозы. Наращивать дозу «дона» следует в течение 1 нед

как правило, не осуществляется, за исключением ургентных клинических ситуаций.

Резистентность к лечению и проявления насилия

В данной главе обсуждался тщательно изученный и официально одобренный способ применения антипсихотических препаратов при шизофрении — монотерапия хорошо изученными дозами с доказанной безопасностью и эффективностью. Именно такой режим применения имеет место при лечении пациентов из стандартизированных групп в ходе клинических исследований. Но как быть, если применение антипсихотического препарата не дает эффекта? Речь идет о так называемом резистентном к лечению психозе, характеризующемся бредом, галлюцинациями и нарушениями мышления, то есть преимущественно позитивными симптомами, которые не поддаются медикаментозной коррекции при последовательном назначении стандартных доз нескольких традиционных или атипичных антипсихотических препаратов. В клинических руководствах в подобных случаях рекомендуется применение клозапина. Но как быть в тех случаях, когда клозапин оказывается неэффективен, пациент отказывается от его приема или по медицинским соображениям данный препарат назначить нельзя?

Что делать, если проблема заключается в симптомах агрессии, враждебности, импульсивности либо даже в проявлениях насилия, которые не поддаются медикаментозной коррекции при назначении стандартных доз нескольких различных антипсихотических препаратов или

даже клозапина? Эта проблема является распространенной как в условиях психиатрических стационаров, так и в судебно-психиатрической практике. Клинические руководства, разработанные на основе данных широкомасштабных мультицентровых исследований, не дают конкретных рекомендаций в отношении подобных клинических случаев. Некоторые возможные решения относительно резистентных к лечению пациентов (как проявляющих насилие, так и не проявляющих его) были разработаны на основе принципов психофармакологии и анализа отдельных клинических случаев. Однако, по мнению некоторых экспертов, подобные решения являются спорными; кроме того, они не основываются на доказательствах, полученных общепринятым путем, поскольку такие пациенты по этическим и практическим причинам (формально-правовая некомпетентность, долговременное нахождение в учреждениях закрытого типа и прочие) не могут быть включены в рандомизированные контролируемые исследования. И все же применение высоких доз, одновременное назначение двух антипсихотических препаратов и аугментация антипсихотика стабилизатором настроения широко используются в клинической практике в качестве стратегии преодоления терапевтической резистентности и тенденций к проявлениям насилия. Насколько это рационально и оправдано?

Лечение пациентов с тенденциями к проявлениям насилия в случае неэффективности

Рис. 5.80. Нейронные контуры, связанные с проявлениями насилия, в качестве психофармакологической мишени. Проявления насилия в поведении могут быть связаны с работой нейронных контуров, имеющих отношение к шизофрении. В связи с этим данные нейронные контуры могут рассматриваться в качестве мишеней для психофармакологического воздействия. Мезолимбический и мезокортикальный пути, которые считаются ответственными за позитивные и негативные симптомы, также могут быть связаны с агрессией и проявлениями насилия. Вполне возможно, что препараты, блокирующие намного большее количество D_2-рецепторов, чем 60% в этих двух путях, могут приводить к уменьшению выраженности данных симптомов. Аналогичным образом орбитофронтальная кора и миндалевидное тело могут играть определенную роль в формировании импульсивной агрессии, которая теоретически может быть снижена препаратами, блокирующими свыше 60% D_2-рецепторов. Аффективные симптомы, которые могут способствовать агрессивному поведению, могут быть опосредованы вентромедиальной префронтальной корой; применение стабилизаторов настроения потенциально может оказывать лечебное воздействие на эти симптомы. Наконец, инструментальная агрессия и проявления насилия при социопатии могут быть опосредованы дорсолатеральной префронтальной корой. Оптимальным в таких случаях является применение поведенческих стратегий, включая изоляцию и лишение свободы

Рис. 5.81. Резистентность к лечению или фармакокинетические нарушения. Как правило, для реализации антипсихотического эффекта необходима занятость более 80% D_2-рецепторов мезолимбического пути, в то время как блокирование более 80% D_2-рецепторов в дорсальной части полосатого тела приводит к развитию экстрапирамидных симптомов (ЭПС), а блокирование более 80% D_2-рецепторов в гипофизе связывают с гиперпролактинемией. У большинства пациентов при применении стандартных доз антипсихотиков удается достигнуть занятости 80% D_2-рецепторов в мезолимбическом пути и 60% D_2-рецепторов в полосатом теле, однако существуют и исключения. Иными словами, фармакокинетические факторы могут влиять на то, какое количество препарата достигнет рецепторов-мишеней. К примеру, лица с определенным типом CYP450 могут оказаться быстрыми метаболизаторами в отношении определенных препаратов, и поэтому в случае применения стандартных доз при лечении таких пациентов достичь надлежащего уровня занятости D_2-рецепторов никогда не получается. Низкая концентрация препарата также может быть обусловлена его плохой абсорбцией, что встречается у пациентов с обходным желудочным анастомозом, бандажированием желудка, илеостомой, колэктомией или по неизвестным причинам. Пища также может оказывать влияние на абсорбцию некоторых антипсихотиков. Если при применении стандартных доз достигаемая занятость D_2-рецепторов меньше чем 80% в мезолимбической области либо меньше чем 60% в полосатом теле, такие дозы не могут быть эффективными, независимо от того, сколько различных препаратов пробовал принимать пациент. Таким образом, наличие фармакокинетических нарушений можно подозревать у тех пациентов, которые не отвечают на несколько последовательных курсов монотерапии, и у которых также не развиваются побочные эффекты. Подтвердить данное предположение можно путем определения концентрации препарата в плазме крови; в случае подтверждения оправдано применение более высоких доз, чем стандартные

монотерапии антипсихотиком основывается на предполагаемой специфической этиологии агрессии и насилия (рис. 5.80). Так, проявления насилия, связанные с психотическим поведением и имеющие место несмотря на применение стандартной дозы антипсихотика, могут быть обусловлены недостаточной занятостью препаратом D_2-рецепторов вследствие фармакокинетических причин (рис. 5.80 и 5.81). Дело в том, что идеальная фармакокинетика предполагает связывание антипсихотика с 60% или более D_2-рецепторов полосатого тела при применении стандартных доз препарата. Однако недостаточное всасывание препарата или его чрезмерно интенсивный метаболизм могут приводить к фармакокинетически обусловленной неэффективности терапии (см. рис. 5.81). Выявить эту проблему можно путем измерения концентрации лекарственного препарата в плазме крови — у таких пациентов определяется низкое значение данного параметра. Лечебная тактика в подобных случаях заключается в повышении дозы антипсихотика выше стандартной с целью компенсации недостаточной для надлежащего связывания с D_2-рецепторами концентрации препарата. При этом можно зафиксировать повышение концентрации препарата в плазме крови с низких до нормальных значений, хотя применяемые дозы являются высокими (см. рис. 5.81). Для тех пациентов, при лечении которых отмечаются нарушения фармакокинетики, высокие дозы препарата являются фактически стандартными, поскольку для достижения надлежащей занятости D_2-рецепторов требуется назначение более высоких доз антипсихотического препарата (см. рис. 5.81).

Хотя недостаточная эффективность терапии у некоторых пациентов может объясняться

Рис. 5.82. «Время как лекарство». Возможны ситуации, когда продолжение приема препарата в течение более длительного времени (а не преждевременная замена антипсихотика) впоследствии приводит к улучшению состояния пациента

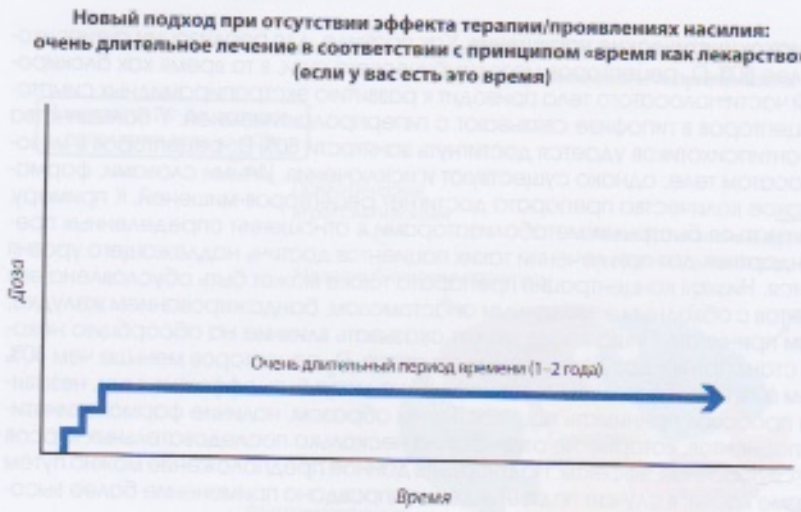


Рис. 5.83. Отсутствие эффекта терапии/проявления насилия: очень длительное лечение в соответствии с принципом «время как лекарство». У некоторых пациентов возможны фармакодинамические нарушения. В таких случаях есть вероятность, что эффект от блокирования D_2-рецепторов проявится спустя более длительное время, чем стандартные 6 нед, которые обычно отводятся для оценки эффективности начатой терапии. Для таких пациентов время само по себе может оказаться лекарством

фармакокинетическими нарушениями, у многих пациентов отмечаются так называемые *фармакодинамические* нарушения. Они заключаются в том, что, несмотря на занятость препаратом 60% или более D_2-рецепторов полосатого тела, адекватный терапевтический ответ на назначенное лечение не развивается. Многие возможные причины таких нарушений показаны на рис. 5.80. К примеру, одна из причин неэффективности антипсихотической терапии при занятости препаратом 60% или более D_2-рецепторов полосатого тела может заключаться в том, что у пациента имеются аффективные нарушения, требующие аугментации антипсихотика стабилизатором настроения, главным образом дивальпроексом натрия℞ (комплексное соединение вальпроевой кислоты и вальпроата натрия в молярном соотношении 1:1, в Российской Федерации данный препарат не зарегистрирован. — *Примеч. ред.*) или ламотриджином, а иногда даже литием или антидепрессантом (см. рис. 5.80). Другая причина неэффективности антипсихотической терапии может состоять в том, что у некоторых пациентов клинический ответ на занятость 60% D_2-рецепторов полосатого тела развивается медленно (рис. 5.82). Данные, полученные в ходе длительных клинических исследований, показывают, что у многих пациентов эффекты лечения развиваются с задержкой, порой спустя много месяцев терапии (см. рис. 5.82), особенно это касается ремиссии психоза и снижения выраженности негативных симптомов. Тактика лечения тех пациентов, которые в состоянии ждать развития клинических эффектов, заключается в применении подхода «время как лекарство» и продолжении терапии в течение многих недель в надежде на благоприятный исход (рис. 5.83). Не существует способа предсказать, у кого будет отмечаться такой поздний ответ на терапию, поэтому выявление таких пациентов обычно осуществляется методом проб и ошибок.

Другой возможный подход к решению фармакодинамических проблем, связанных с применением антипсихотиков, заключается в принятии того факта, что некоторым пациентам для развития адекватного клинического ответа на терапию требуется значительно бóльшая занятость D_2-рецепторов, чем 60% (рис. 5.84–5.87). У таких пациентов могут наблюдаться психотические симптомы и/или симптомы импульсивности, связанные с проявлениями агрессии и насилия, что может потребовать ургентного вмешательства с целью предотвращения причинения вреда окружающим (рис. 5.80). Эмпирически установлено, что у таких пациентов терапевтический ответ может развиваться в случае применения очень высоких доз, связанных с высокой концентрацией препарата в плазме. Можно предположить, что при применении высоких доз лекарственных препаратов достигается бóльшая занятость D_2-рецепторов, чем 60% (рис. 5.84). Однако достоверность данного предположения никогда не проверялась в рандомизированных контролируемых исследованиях или количественными измерениями с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Обычно состояние таких пациентов слишком тяжелое, чтобы они могли дать информированное согласие, сотрудничать в ходе исследований и получать в слепом режиме лечение, которое заведомо может быть неэффективным. Поэтому в пользу правомерности данного подхода свидетельствуют лишь отдельные клинические наблюдения. В той мере, в которой данные, основанные на отдельных клинических наблюдениях, могут использоваться для разработки рекомендаций по лечению при отсутствии контролируемых исследований, можно утверждать следующее: по-видимому, некоторые пациенты с психотическими или импульсивными проявлениями насилия действительно отвечают на монотерапию высокими дозами (рис. 5.85), а соотношение между побочными эффектами и терапевтическим действием, как ни странно, свидетельствует в пользу продолжительной терапии высокими дозами (см. рис. 5.84 и 5.85).

Другой способ достижения большей занятости D_2-рецепторов, чем 60%, заключается в одновременном применении стандартных доз двух антипсихотиков, что иногда называют антипсихотической полипрагмазией (рис. 5.86 и 5.87), а не высоких доз одного антипсихотика (рис. 5.84 и 5.85). Поскольку кривая увеличения занятости D_2-рецепторов при монотерапии очень полога в своем верхнем диапазоне (рис. 5.84), применение стандартных доз двух антипсихотиков фактически может оказаться более эффективным подходом, поскольку кривая занятости рецепторов при применении второго антипсихотика может быть крутой (рис. 5.86). Некоторые клиницисты в случаях лекарственной резистентности предпочитают применять аугментацию клозапином, и эта форма антипсихотической полипрагмазии наиболее изучена. Другие же пробуют аугментировать атипичный антипсихотик традиционным антипсихотиком или назначать два атипичных антипсихотика совместно. В пользу каждого из этих подходов имеются эмпирические данные, основанные на отдельных клинических наблюдениях, которые свидетельствуют о редукции психотической симптоматики, снижении агрессии и уменьшении проявлений насилия у некоторых пациентов с шизофренией. Однако у других пациентов могут развиваться тяжело переносимые побочные эффекты — чаще всего это седация, экстрапирамидные симптомы и увеличение массы тела, а иногда также паралитическая кишечная непроходимость (особенно при назначении очень высоких доз «пинов», таких как клозапин, кветиапин и оланзапин) и когнитивные нарушения. Вообще говоря, монотерапия очень высокими дозами или антипсихотическая полипрагмазия должны применяться с осторожностью и лишь в отдельных случаях лекарственной резистентности, а также при проявлениях насилия и агрессии, когда другие меры не приносят результата. Но даже в подобных ситуациях к такому подходу следует прибегать лишь при условии, что польза его применения очевидна. Существует также группа пациентов, при лечении которых проблема фармакодинамически обусловленной неэффективности терапии антипсихотиками в большинстве случаев не должна решаться с помощью монотерапии высокими дозами или антипсихотической полипрагмазии. Эта группа представлена пациентами с инструментальной агрессией, связанной с социопатией или антисоциальным расстройством личности (под инструментальной агрессией понимается такое поведение, при котором агрессивные действия субъекта не являются выражением эмоциональных состояний, а служат лишь в качестве средства достижения какой-то цели, иначе говоря, агрессия выступает в роли инструмента. — *Примеч. ред.*). Никакая степень занятости D_2-рецепторов антагонистами не поможет таким

Рис. 5.84. Отсутствие эффекта терапии/проявления насилия: изменяются ли предполагаемые пороги реализации эффектов препарата? У некоторых пациентов возможно наличие фармакодинамических нарушений. Для реализации терапевтических эффектов препарата у таких пациентов может быть нужна бо́льшая занятость D_2-рецепторов в мезолимбическом пути, чем 80%. Это может быть справедливо, в частности, для тех пациентов, у которых при применении нескольких препаратов в адекватных дозах не развился терапевтический эффект либо сохраняется агрессия или проявления насилия. Возможно, что при лечении таких пациентов для реализации терапевтических эффектов следует применять высокие дозы, при приеме которых достигается занятость 80–100% лимбических D_2-рецепторов

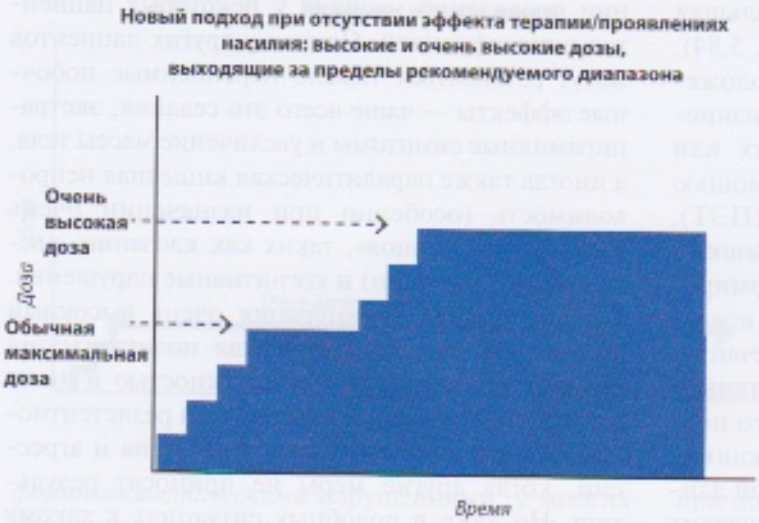


Рис. 5.85. Отсутствие эффекта терапии/проявления насилия: высокие и очень высокие дозы. Если при применении нескольких препаратов в адекватных дозах не развился терапевтический эффект либо сохраняется агрессия или проявления насилия, значит, у таких пациентов могут место иметь фармакодинамические нарушения. При лечении этих пациентов может быть необходимым применение таких доз, при которых достигается занятость 80–100% D_2-рецепторов полосатого тела. Иными словами, может потребоваться назначение более высоких доз, выходящих за пределы рекомендуемого диапазона. Доказательная база в отношении монотерапии высокими дозами различна для отдельных атипичных антипсихотиков и есть некоторые препараты, при применении которых такой подход может быть неприемлем

пациентам. Вместо этого может потребоваться применение поведенческих техник, изоляция или даже лишение свободы (рис. 5.80).

Психотерапия и шизофрения

Хотя эта книга является учебником по психофармакологии, становится все более очевидным, что психотерапию можно сочетать с лечением антипсихотическими препаратами с целью повышения их эффективности. Интеграция психофармакотерапии и психотерапии при лечении психотических расстройств является областью растущего интереса и увеличивающегося количества научных исследований. Данный подход включен во многие клинические руководства по лечению шизофрении. Примером может быть присоединение когнитивно-поведенческой психотерапии к лечению антипсихотиками с целью усиления способности пациента к нормальному мышлению за счет умственных упражнений и самонаблюдения. Если пациенты могут сосредотачивать внимание, учиться и запоминать, они способны лучше справляться с резидуальными (остаточными) позитивными симптомами и с большей вероятностью смогут жить самостоятельной жизнью. Пациенты, состояние которых стабилизировалось в ходе терапии антипсихотиками, на данном этапе зачастую способны научиться критически воспринимать галлюцинации, а также исследовать убеждения, лежащие в основе их галлюцинаций и бредовых идей.

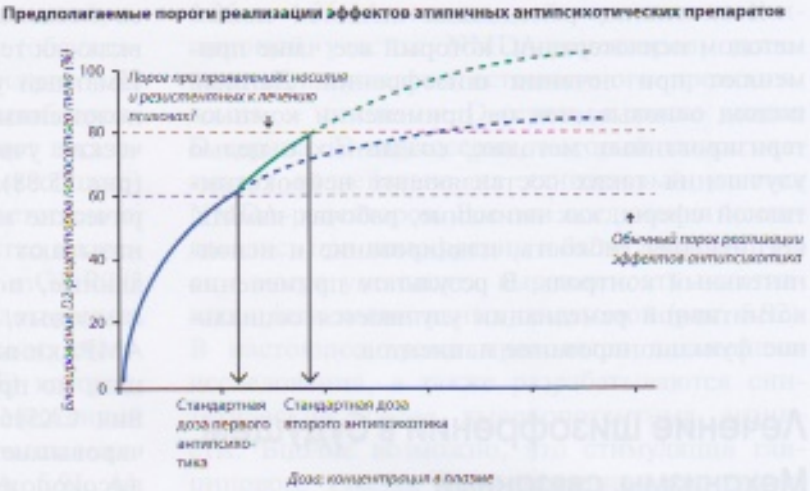


Рис. 5.86. Отсутствие эффекта терапии/проявления насилия: предполагаемые пороги реализации эффектов препарата. Если при применении нескольких препаратов в адекватных дозах не развился терапевтический эффект либо сохраняется агрессия или проявления насилия, значит у таких пациентов могут иметь место фармакодинамические нарушения. При лечении этих пациентов может быть необходимым достижение занятости 80–100% лимбических D_2-рецепторов. Потенциально этого можно достичь путем добавления к стандартной дозе первого антипсихотика второго антипсихотика в стандартной дозе

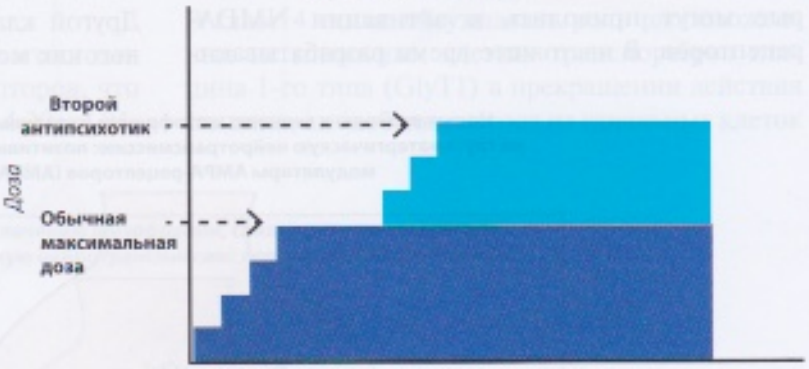


Рис. 5.87. Отсутствие эффекта терапии/проявления насилия: полипрагмазия. Если при применении нескольких препаратов в адекватных дозах не развился терапевтический эффект либо сохраняется агрессия или проявления насилия, значит, у таких пациентов могут иметь место фармакодинамические нарушения. При лечении этих пациентов может быть необходимо достижение занятости 80–100% D_2-рецепторов полосатого тела. Потенциально этого можно достичь путем добавления к стандартной дозе первого антипсихотика второго антипсихотика в стандартной дозе. Эта стратегия недостаточно хорошо изучена и должна применяться только в тех случаях, когда все остальные меры оказались неэффективными

Поддержка семьи и окружения имеет решающее значение для формирования позитивного опыта социальных взаимодействий, что, в свою очередь, может помочь держать под контролем бредовые идеи. Поддержка со стороны семьи важна еще и потому, что способствует соблюдению пациентами медикаментозного комплаенса в ходе терапии антипсихотиками, а также распознаванию ранних признаков обострения или развития побочных эффектов. При этом члены семьи учатся понимать природу шизофрении, что помогает им уменьшить выраженность собственных негативных эмоциональных реакций в отношении пациента и его болезни, опустошающей психические ресурсы. Благодаря этому эмоции членов семьи перестают выступать в качестве фактора, ухудшающего состояние пациента.

Также очень полезны программы терапевтических сообществ. Они помогают пациентам с профессиональной реабилитацией и поиском оплачиваемой работы, способствуют повышению самооценки, а также помогают сохранить работу, если она уже есть у пациента, хотя до 90% тяжелых пациентов являются безработными.

Свою эффективность при лечении шизофрении продемонстрировали мотивационные терапевтические программы, исходящие из принятия того факта, что специалист в области психического здоровья не всегда знает, как будет лучше, а нуждается в согласовании своих действий с пациентом, а также в активном участии с его стороны.

Когнитивная ремедиация является новым методом психотерапии, который все чаще применяют при лечении шизофрении. Данный подход основывается на применении компьютеризированных методик, созданных с целью улучшения таких составляющих нейрокогнитивной сферы, как внимание, рабочая память, когнитивная гибкость, планирование и исполнительный контроль. В результате применения когнитивной ремедиации улучшается социальное функционирование пациентов.

Лечение шизофрении в будущем

Механизмы, связанные с глутаматергической нейротрансмиссией и новые подходы к лечению шизофрении

AMPAкины

AMPA-рецепторы являются одним из подтипов глутаматных рецепторов, они регулируют поток ионов и деполяризацию нейрона, которые могут приводить к активации NMDA-рецепторов. В настоящее время разрабатываются несколько модуляторов AMPA-рецепторов, включая те, что действуют не напрямую на глутаматный участок AMPA-рецептора, а на расположенные на данном рецепторе аллостерические участки для ПАМ, например, CX 516 (рис. 5.88). Иногда эти позитивные аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов также называют AMPAкинами. Предварительные данные, полученные в ходе исследований на животных, дают основание предполагать, что AMPAкины могут улучшать когнитивные функции, но предварительные результаты применения CX516 при шизофрении несколько разочаровывают. Однако разрабатываются более высокопотентные AMPAкины (CX546, CX619/Org 24448, Org 25573, Org 25271, Org 24292, Org 25501, LY293558), которые должны оказаться более эффективными в отношении когнитивных симптомов шизофрении и при этом не приводить к активации позитивных симптомов, а также не обладать нейротоксичностью.

Пресинаптические агонисты метаботропных глутаматных рецепторов

Другой класс глутаматных рецепторов, известных как метаботропные глутаматные рецепторы

Новые подходы к лечению шизофрении, связанные с воздействием на глутаматергическую нейротрансмиссию: позитивные аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов (AMPAкины)

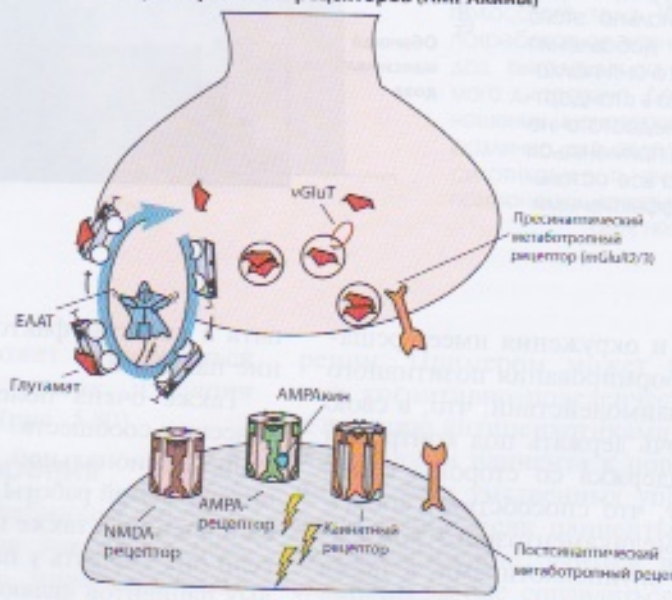


Рис. 5.88. Новые подходы к лечению шизофрении, связанные с воздействием на глутаматергическую нейротрансмиссию: позитивные аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов. Позитивная аллостерическая модуляция постсинаптических AMPA-рецепторов может способствовать регуляции ионного потока и деполяризации в постсинаптических нейронах, что приводит к надлежащей активации NMDA-рецепторов. На рисунке представлены также постсинаптические NMDA-рецепторы, каинатные рецепторы и постсинаптические метаботропные рецепторы. Все эти рецепторы являются глутаматными. Пресинаптически располагается насос обратного захвата глутамата — транспортёр возбуждающих аминокислот (EAAT, excitatory amino acid transporter), а также пресинаптический метаботропный ауторецептор mGluR2/3 и синаптический везикулярный транспортёр глутамата (vGluT, vesicular transporter for glutamate). AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA — N-метил-D-аспартат

(mGluR), тоже участвует в регуляции нейротрансмиссии в глутаматных синапсах (обсуждалось в главе 4 и проиллюстрировано на рис. 4.22 и 4.23). В норме пресинаптические метаботропные глутаматные рецепторы выступают в качестве ауторецепторов, предотвращая высвобождение глутамата (см. рис. 4.23, Б). Соответственно, препарат, действующий на этом участке в качестве пресинаптического агониста mGluR2/3 (рис. 5.89), теоретически может предотвращать избыточное высвобождение глутамата из глутаматных нейронов (рис. 5.90, Б и 5.91, Б), которое, как считается, является следствием сниженной активности NMDA-рецепторов в вышележащих структурах (рис. 4.29, Б, 5.90, А, 5.91, А). Следовательно, подобный препарат может уменьшать выраженность симптомов шизофрении. Одно из таких соединений, LY2140023, в ходе исследований подтвердило концепцию об эффективности подобных препаратов при шизофрении, однако в дальнейшем клинические испытания данного препарата были прекращены.

Глициновые агонисты

В главе 4 обсуждалось действие коагонистов на глициновый участок NMDA-рецепторов, что было проиллюстрировано на рис. 4.20, 4.21, 4.25 и 4.26. Агонисты, действующие на глициновый участок NMDA-рецепторов, включают аминокислоты естественного происхождения — глицин и D-серин, а также аналог D-серина, D-циклосерин, который также оказывает воздействие на глициновый участок NMDA-рецепторов. Все эти соединения исследовались при шизофрении и было доказано, что они могут уменьшать выраженность негативных и/или когнитивных симптомов (рис. 5.92). В настоящее время проводятся дальнейшие исследования, а также разрабатываются синтетические, более высокопотентные агонисты. Вполне возможно, что стимуляция глицинового участка будет повышать активность NMDA-рецептора в достаточной степени для преодоления его предполагаемой гипофункции (см. рис. 4.29, Б, 5.90, А, 5.91, А). Следовательно, такое воздействие может привести к уменьшению выраженности негативных и когнитивных симптомов, а возможно даже и позитивных симптомов шизофрении (см. рис. 5.92).

Ингибиторы GlyT1

В главе 4 также обсуждалась роль расположенных на глиальных клетках транспортёров глицина 1-го типа (GlyT1) в прекращении действия глицина, высвободившегося из глиальных клеток

Рис. 5.89. Новые подходы к лечению шизофрении, связанные с воздействием на глутаматергическую нейротрансмиссию: пресинаптические агонисты. Пресинаптические метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR2/3, metabotropic glutamate receptors) выступают в качестве ауторецепторов и предотвращают высвобождение глутамата. Таким образом, стимуляция этих рецепторов может приводить к блокированию высвобождения глутамата и тем самым к снижению активности постсинаптических глутаматных рецепторов

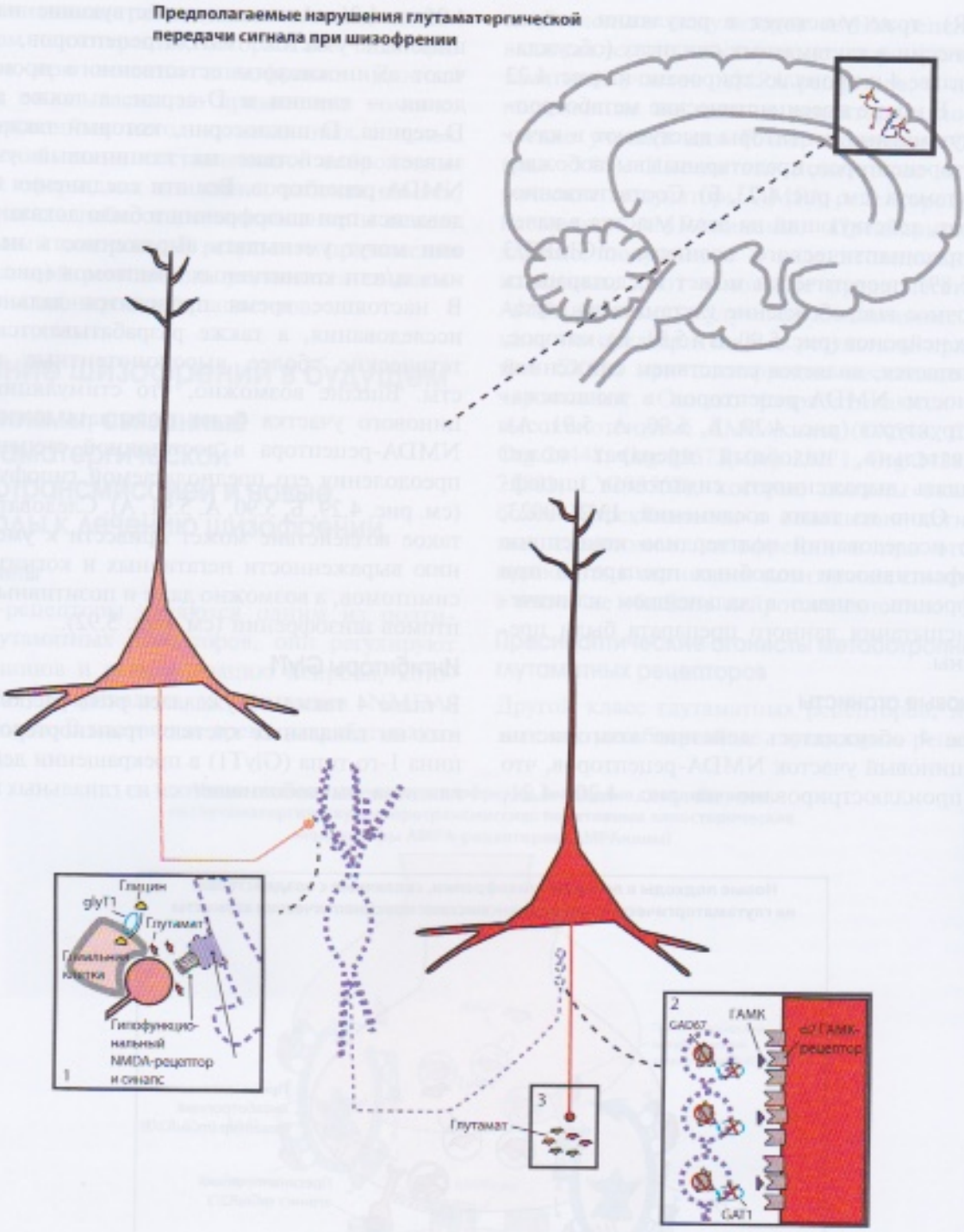


Рис. 5.90, А. Предполагаемые нарушения глутаматергической передачи сигнала при шизофрении. Показанные здесь крупным планом интракортикальные пирамидные нейроны, взаимодействуют друг с другом посредством вставочных ГАМКергических нейронов с гипофункциональными NMDA-рецепторами. (1) Глутамат высвобождается из интракортикального пирамидного нейрона. Однако NMDA-рецептор, с которым он в норме связывается, является гипофункциональным. В результате глутамат не может в полной мере оказать свое воздействие на NMDA-рецептор. (2) Это в свою очередь предотвращает высвобождение γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) из вставочного нейрона; таким образом, стимуляция α_2-ГАМК-рецепторов, расположенных на аксоне другого глутаматного нейрона, не происходит. (3) Когда ГАМК не связывается с α_2-ГАМК-рецепторами, расположенными на аксоне пирамидного нейрона, данный нейрон больше не ингибируется. Напротив, он становится дезингибированным и чрезмерно активным, высвобождая избыточное количество глутамата. NMDA — N-метил-D-аспартат

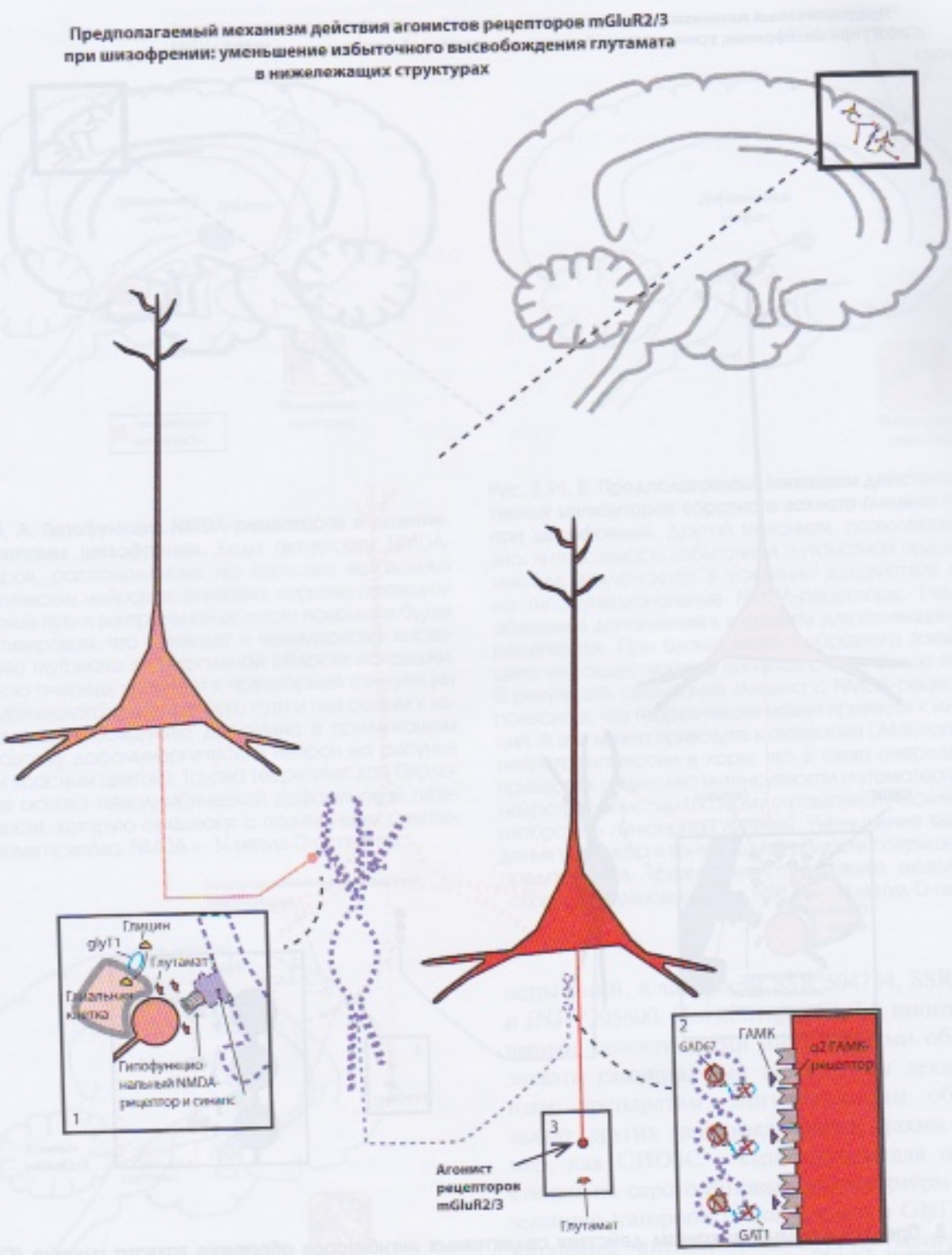


Рис. 5.90, Б. Предполагаемый механизм действия агонистов рецепторов mGluR2/3 при шизофрении. Метаботропные глутаматные рецепторы 2-го и 3-го типов (mGluR2/3, metabotropic glutamate 2/3 receptors) являются пресинаптическими ауторецепторами, действие которых предотвращает высвобождение глутамата. Таким образом, агонисты mGluR2/3 могут уменьшать избыточное высвобождение глутамата в нижележащих структурах (3) даже при ослабленном ингибировании глутаматергических нейронов посредством γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) (2), которое, как предполагается, возникает вследствие гипофункции NMDA-рецепторов, расположенных на вставочных ГАМКергических нейронах (1). NMDA — N-метил-D-аспартат

Предполагаемый механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата глицина (СИОЗГ) при шизофрении: усиление воздействия глицина на гипофункциональные NMDA-рецепторы

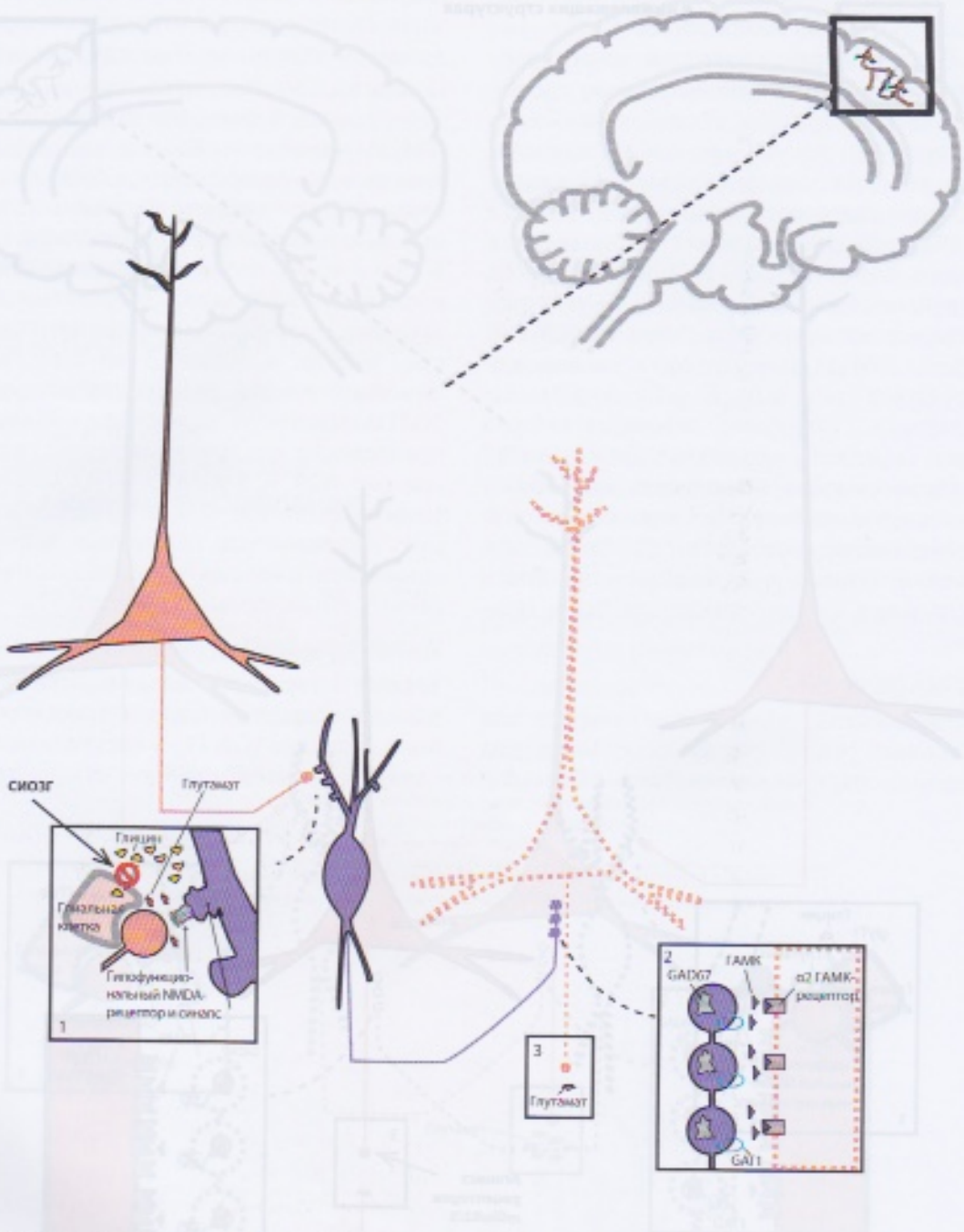


Рис. 5.90, В. Предполагаемый механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата глицина (СИОЗГ) при шизофрении. Другой механизм, позволяющий снизить интенсивность избыточной глутаматной нейротрансмиссии, заключается в усилении воздействия глицина на гипофункциональные NMDA-рецепторы. Глицин необходим, в дополнение к глутамату, для активации NMDA-рецепторов. При блокировании обратного захвата глицина, его содержание в синапсе станет более высоким, в результате этого повысится связывание глицина с NMDA-рецепторами. Теоретически это может приводить к активации последних. NMDA — N-метил-D-аспартат

в синапсы для воздействия на глициновые участки NMDA-рецепторов (см. рис. 4.20). Несколько ингибиторов GlyT1 в настоящее время проходят клинические испытания, включая соединение естественного происхождения N-метилглицин, известный также как саркозин, RG1678 (битопертин[P]) и Org 25935/SCH 900435. Другие препараты находятся на стадии доклинических

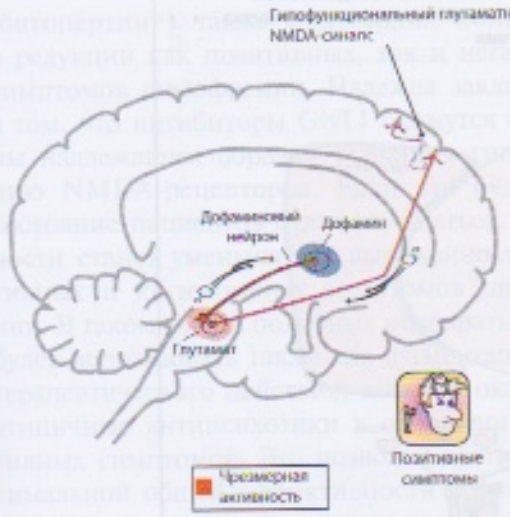


Рис. 5.91, А. Гипофункция NMDA-рецепторов и позитивные симптомы шизофрении. Если активность NMDA-рецепторов, расположенных на корковых вставочных ГАМКергических нейронах, снижена, корково-стволовой глутаматный путь к вентральной области покрышки будет гиперактивирован, что приведет к чрезмерному высвобождению глутамата в вентральной области покрышки. Это в свою очередь приведет к чрезмерной стимуляции мезолимбического дофаминового пути и тем самым к избыточному высвобождению дофамина в прилежащем ядре (поэтому дофаминергический нейрон на рисунке выделен красным цветом). Такова теоретическая биологическая основа мезолимбической дофаминовой гиперактивности, которую связывают с позитивными симптомами психоза. NMDA — N-метил-D-аспартат

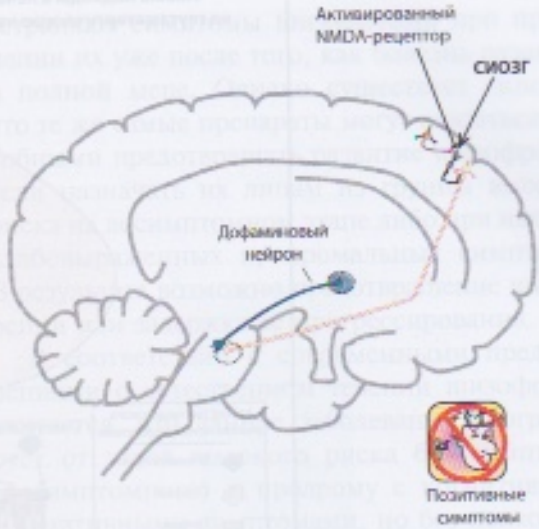


Рис. 5.91, В. Предполагаемый механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата глицина (СИОЗГ) при шизофрении. Другой механизм, позволяющий снизить интенсивность избыточной глутаматной нейротрансмиссии, заключается в усилении воздействия глицина на гипофункциональные NMDA-рецепторы. Глицин необходим в дополнение к глутамату для активации NMDA-рецепторов. При блокировании обратного захвата глицина его содержание в синапсе станет более высоким. В результате связывание глицина с NMDA-рецепторами повысится, что теоретически может привести к их активации. А это может приводить к активации ГАМКергической нейротрансмиссии в коре, что в свою очередь может привести к снижению интенсивности глутаматергической нейротрансмиссии (поэтому глутаматергический нейрон изображен пунктирной линией). Уменьшение высвобождения глутамата в вентральной области покрышки может предотвратить чрезмерную стимуляцию мезолимбического дофаминового пути. NMDA — N-метил-D-аспартат

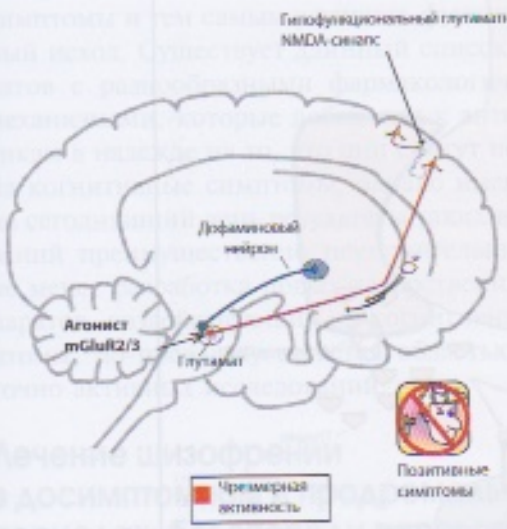


Рис. 5.91, Б. Предполагаемый механизм действия агонистов mGluR2/3 при шизофрении. Метаботропные глутаматные рецепторы 2-го и 3-го типов (mGluR2/3, metabotropic glutamate 2/3 receptors) являются пресинаптическими ауторецепторами, которые своим действием предотвращают высвобождение глутамата. Таким образом, агонисты mGluR2/3 могут уменьшать избыточное высвобождение глутамата в вентральной области покрышки. Это в свою очередь может предотвращать чрезмерную стимуляцию мезолимбического дофаминового пути

испытаний, в частности SSR 504734, SSR 241586 и JNJ17305600. Ингибиторы GlyT1, иногда называемые селективными ингибиторами обратного захвата глицина, они аналогичны лекарственным препаратам, ингибирующим обратный захват других нейромедиаторов, таким например, как СИОЗС с характерным для них действием на серотониновые транспортёры (SERT, serotonin transporter). Когда насосы GlyT1 заблокированы ингибитором GlyT1, увеличивается синаптическая доступность глицина и, соответственно, усиливается NMDA-нейротрансмиссия (рис. 5.93). Следствием ингибирования GlyT1 является активация ранее гипофункциональных NMDA-рецепторов (сравните рис. 5.90, А и 5.90, В; также сравните рис. 5.91, А и 5.91, В).

Саркозин продемонстрировал способность уменьшать выраженность негативных, когнитивных и депрессивных симптомов, включая такие симптомы, как алогия и уплощенный аффект при шизофрении. SGRI RG1678

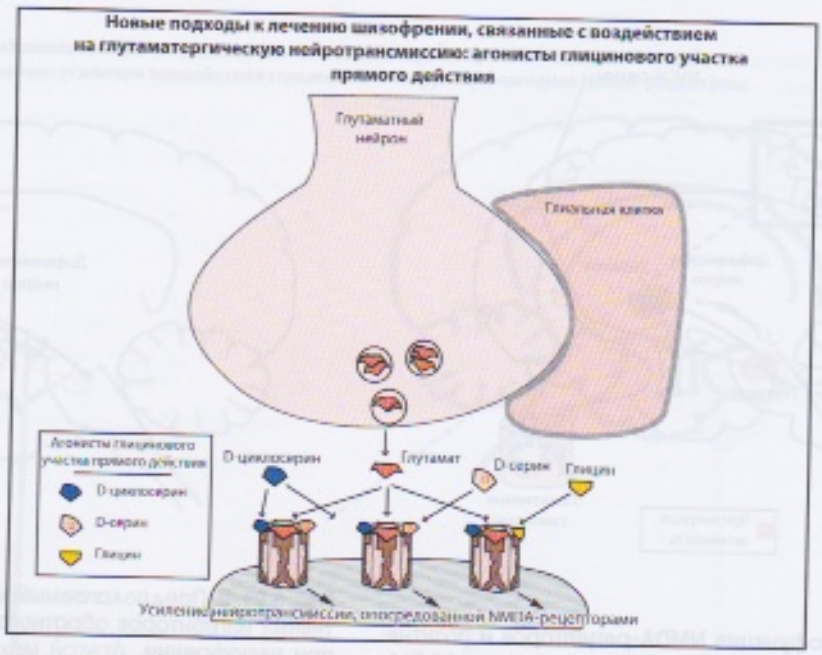


Рис. 5.92. Новые подходы к лечению шизофрении, связанные с воздействием на глутаматергическую нейротрансмиссию: агонисты глицинового участка прямого действия. Чтобы NMDA-рецепторы были в полной мере активными, требуется одновременное наличие глутамата и коагониста на глициновом участке рецептора. Шизофрения, как известно, может быть связана с недостаточной активностью NMDA-рецепторов. Агонисты, связывающиеся с глициновыми участками NMDA-рецепторов, могут усиливать их функционирование. Некоторые агонисты, связывающиеся с данным участком рецептора (включая глицин, D-серин и D-циклосерин), исследовались при шизофрении. И действительно, полученные данные свидетельствуют о том, что такие препараты могут уменьшать выраженность негативных и/или когнитивных симптомов. Поэтому в будущем глициновые агонисты могут оказаться многообещающим подходом к лечению негативных и когнитивных симптомов шизофрении, при применении которого не будет отмечаться ухудшения позитивной симптоматики. NMDA — N-метил-D-аспартат

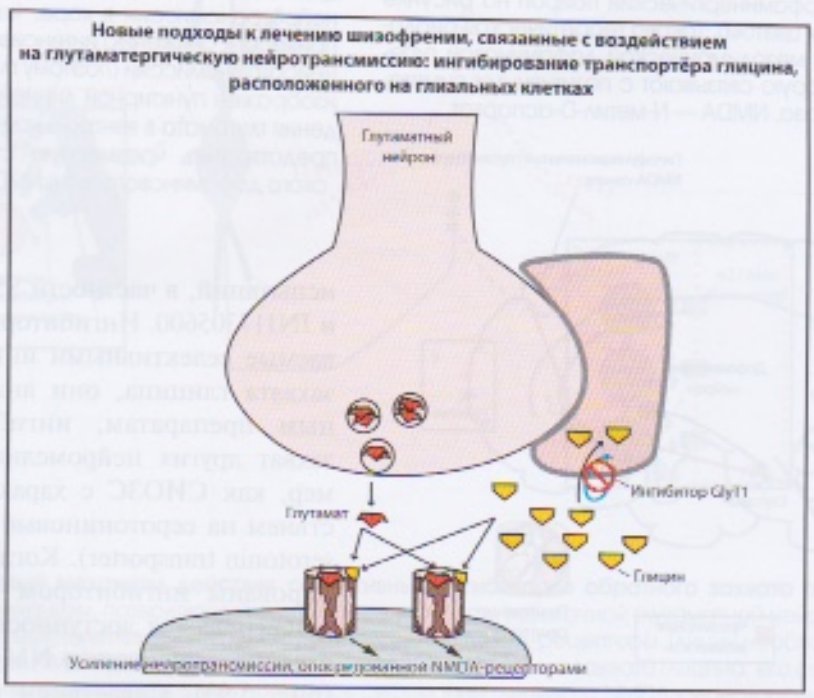


Рис. 5.93. Новые подходы к лечению шизофрении, связанные с воздействием на глутаматергическую нейротрансмиссию: ингибирование транспортёра глицина, расположенного на глиальных клетках. Транспортёр глицина 1-го типа (GlyT1, glycine transporter 1) в норме прекращает действие глицина на NMDA-рецепторы глутаматного синапса, действуя в качестве насоса обратного захвата и перемещая глицин обратно в глиальную клетку. Поэтому применение ингибиторов GlyT1 позволяет увеличить доступность синаптического глицина и повысить активность NMDA-рецепторов. Это аналогично действию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в серотониновых синапсах. Ингибирование GlyT1 потенциально может приводить к уменьшению выраженности когнитивных и негативных симптомов шизофрении за счет повышения доступности глицина в синапсах с гипофункциональными NMDA-рецепторами. Данные, полученные в ходе доклинических испытаний, позволяют предположить возможность улучшений в когнитивной сфере при применении ингибиторов GlyT1. Один из ингибиторов GlyT1 естественного происхождения — саркозин — продемонстрировал эффективность в отношении негативных, когнитивных и депрессивных симптомов шизофрении, включая влияние на такие симптомы, как алогия и уплощенный аффект. NMDA — N-метил-D-аспартат

(битопертин®) также подтвердил концепцию о редукции как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении. Надежда заключается в том, что ингибиторы GlyT1 окажутся способны надлежащим образом устранять гипофункцию NMDA-рецепторов. Если это будет так, состояние пациентов будет улучшаться, в частности станет уменьшаться выраженность негативных и когнитивных симптомов шизофрении. В таком случае подобные препараты можно будет использовать также для аугментации того терапевтического действия, которое оказывают атипичные антипсихотики в отношении позитивных симптомов. Это позволит достичь максимальной общей эффективности при лечении шизофрении.

Лечение, нацеленное на когнитивные симптомы шизофрении

Очевидно, что когнитивные симптомы не особенно успешно поддаются лечению доступными в настоящее время антипсихотическими препаратами. Однако при этом когнитивные симптомы шизофрении играют исключительно важную роль в определении исхода данного заболевания в долгосрочной перспективе. Таким образом, одной из основных нерешенных проблем лечения шизофрении является отсутствие препарата, который мог бы воздействовать на когнитивные симптомы и тем самым улучшать функциональный исход. Существует длинный список препаратов с разнообразными фармакологическими механизмами, которые добавляли к антипсихотикам в надежде на то, что они смогут повлиять на когнитивные симптомы; однако имеющиеся на сегодняшний день результаты таких исследований преимущественно неутешительные. Тем не менее разработка новых лекарственных препаратов, воздействующих на когнитивные симптомы, по-прежнему остается областью достаточно активных исследований.

Лечение шизофрении в досимптомном и продромальном периодах: бег впереди паровоза или предотвращение прогрессирования болезни?

В психофармакологии развивается представление о том, что лечение, направленное на устранение симптомов, также может изменять течение заболевания (рис. 5.94). В данной главе мы практически всецело рассмотрели те механизмы, за счет которых атипичные антипсихотики устраняют симптомы шизофрении при применении их уже после того, как болезнь развилась в полной мере. Однако существует гипотеза, что те же самые препараты могут оказаться способными предотвращать развитие шизофрении, если назначать их лицам из группы высокого риска на досимптомном этапе либо при наличии слабовыраженных продромальных симптомов. В результате возможно предотвращение шизофрении или задержка ее прогрессирования.

В соответствии с современными представлениями о естественном течении шизофрении считается, что данное заболевание прогрессирует от этапа высокого риска без симптомов (досимптомного) к продрому с когнитивными и негативными симптомами, но без психотических симптомов, и в конечном итоге к первому эпизоду шизофрении с психотическими симптомами (см. рис. 5.94). В психиатрии дискуссионным остается вопрос о том, может ли ремиссия, достигнутая за счет психофармакотерапии (при любом психическом расстройстве), предотвращать прогрессирование заболевания, вероятно, за счет предотвращения пластических изменений в нейронных контурах головного мозга, обусловливающих дальнейшее развитие психических расстройств и ухудшение состояния. Соответственно, в случае шизофрении вопрос состоит в том, поможет ли «профилактика» антипсихотиками не «подхватить» шизофрению.

Предварительные результаты исследований, посвященных ранним вмешательствам при первом эпизоде шизофрении, уже дают основание полагать, что лечение атипичными антипсихотиками, начатое в кратчайшие сроки после появления первых психотических симптомов, может улучшать исход заболевания (см. лечение первого психотического эпизода на рис. 5.94). А что, если тех пациентов из группы высокого риска, у которых еще нет каких-либо симптомов, можно будет выявлять с помощью генетических или нейровизуализационных методов? Что насчет пациентов с продромальными когнитивными и негативными симптомами, которые часто предшествуют появлению психотических симптомов? Может ли лечение пациентов на данных этапах предотвратить развитие свойственного шизофрении длительного течения, характеризующегося усилением и ослаблением позитивных симптомов, и постоянным усугублением когнитивных и негативных симптомов (см. рис. 5.94)?

Предварительные результаты исследований по применению атипичных антипсихотиков не являются однозначными. Одни исследования

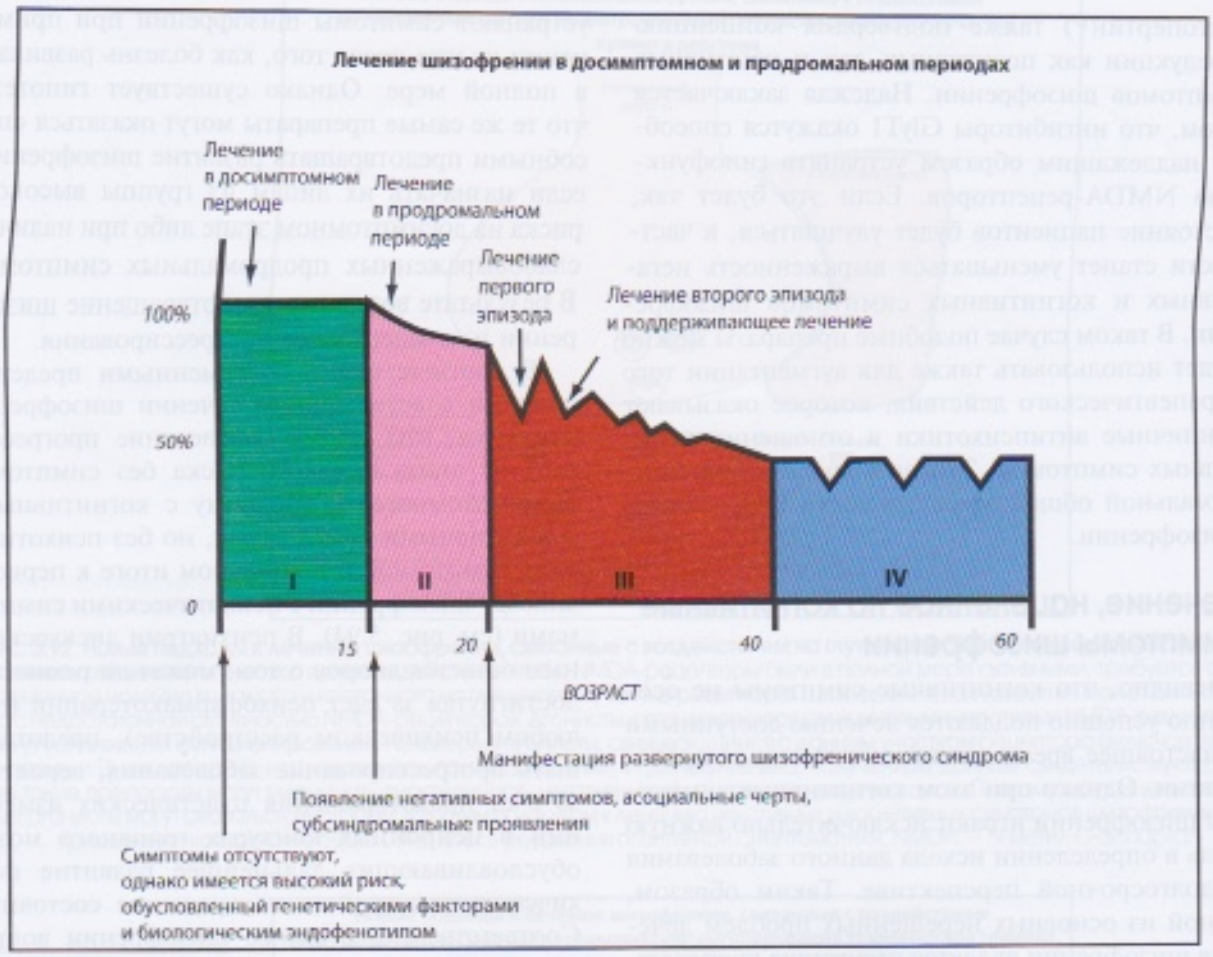


Рис. 5.94. Лечение шизофрении в досимптомном и продромальном периодах. На рисунке представлены этапы течения шизофрении на протяжении жизни. Изначально функционирование пациентов зачастую полностью сохранно (100%) и фактически отсутствуют симптомы психического расстройства (1-й этап). Однако в течение продромального периода (2-й этап), начинающегося в подростковом возрасте, могут наблюдаться странности в поведении и едва заметные негативные симптомы. Острая фаза заболевания проявляется, как правило, достаточно резко, в возрасте от 20 до 30 лет (3-й этап), и протекает с позитивными симптомами, ремиссиями и рецидивами, однако полного возвращения к прежним уровням функционирования уже не происходит. Это, как правило, хаотический этап заболевания, характеризующийся прогрессирующим ухудшением. Финальная фаза заболевания (4-й этап) может начаться около 40 лет или позже, она протекает с выраженными негативными и когнитивными симптомами, а также с некоторыми улучшениями и ухудшениями симптоматики на ее протяжении. Однако чаще всего данная фаза характеризуется прогрессирующей инвалидизацией. Это не обязательно подразумевает непрерывное и упорное ухудшение состояния, однако на данном этапе пациент может становиться все более резистентным к лечению антипсихотическими препаратами. В психофармакологии развивается представление о том, что лечение, направленное на устранение симптомов, может также изменять течение заболевания. Это означает, что назначение лекарственных препаратов лицам из группы высокого риска в досимптомном (1-й этап) или продромальном (2-й этап) периодах может предотвратить или задержать продвижение к последующим этапам шизофрении

показывают, что лечение продромальных симптомов антипсихотиками, антидепрессантами или анксиолитиками может задержать манифестацию шизофрении. Другие исследования не подтверждают эти данные. Кроме того, подобное лечение имеет свою цену — как с финансовой точки зрения, так и с точки зрения развития побочных эффектов, поэтому на данный момент его применение не может быть рекомендовано ни на досимптомном, ни на продромальном этапах. Тем не менее перспектива существования лечения, изменяющего течение психических расстройств в целом и шизофрении в частности, привела к осуществлению исследований, основательно изучающих эту заманчивую возможность. Валидизация диагностических критериев шизофрении с ранним началом, продромальной шизофрении и ультравысокого риска развития шизофрении могла бы помочь выявлять не только тех лиц, на которых следует испытывать новые перспективные лечебные вмешательства, но и тех, кому следует избегать поведения, свя-

занного с высокой степенью риска, в частности употребления марихуаны и других психоактивных веществ, депривации сна и деятельности, ассоциированной с сильным стрессом.

Заключение

В этой главе рассматривалась психофармакология антипсихотических препаратов — традиционных антипсихотиков, обладающих свойствами антагонистов дофаминовых D_2-рецепторов, и атипичных антипсихотиков, обладающих свойствами антагонистов дофаминовых D_2-рецепторов, антагонистов $5HT_{2A}$-рецепторов, частичных агонистов дофаминовых D_2-рецепторов и/или частичных агонистов $5HT_{1A}$-рецепторов. Предполагается, что сродство к различным рецепторам связано с дополнительными клиническими эффектами антипсихотиков, начиная с антиманиакального и антидепрессивного эффектов и заканчивая кардиометаболическим риском и седацией. Подробно обсуждались фармакологические и клинические свойства более чем 15 отдельных атипичных антипсихотиков. Было рассмотрено применение антипсихотиков, как класса лекарственных препаратов, в условиях клинической практики, включая вопросы смены одного антипсихотика на другой и назначения антипсихотиков при лечении сложных пациентов с лекарственной резистентностью или проявлениями насилия. Наконец, было представлено несколько новых подходов к лечению шизофрении, которые находятся на стадии разработки, в частности, соединения, воздействующие на глутаматную нейротрансмиттерную систему.

Глава 6

Расстройства настроения

Описание расстройств настроения 262

Спектр биполярных расстройств 268

Дискуссии продолжаются... 273

Можно ли отличить униполярную депрессию от биполярной? 279

Прогрессируют ли расстройства настроения? 280

Нейромедиаторы и нейронные контуры при расстройствах настроения 283

Норадренергические нейроны 283

Взаимодействия моноаминов: норадреналиновая регуляция высвобождения серотонина 288

Моноаминовая гипотеза возникновения депрессии 288

Гипотеза моноаминовых рецепторов и экспрессии генов 290

Стресс и депрессия 295

Стресс, нейротрофический фактор мозга и атрофия головного мозга при депрессии 295

Стресс и окружающая среда: когда стресса становится слишком много? 297

Стресс и гены уязвимости: врожденный страх? 301

Симптомы и нейронные контуры депрессии 303

Симптомы и нейронные контуры мании 305

Нейровизуализация при расстройствах настроения 306

Заключение 309

В этой главе обсуждаются расстройства, характеризующиеся нарушениями настроения: депрессией, манией, либо и тем, и другим. Сюда включены описания различных расстройств настроения, вместе составляющих широкий клинический спектр. В данной главе также будет проанализирована гипотетическая связь между моноаминовыми нейтрансмиттерными системами и биологической основой расстройств настроения. Тремя основными моноаминовыми нейромедиаторами являются норадреналин, дофамин и серотонин. Норадреналин будет рассмотрен в данной главе. Дофамин обсуждался в главе 4, а серотонин — в главе 5.

Применяемый здесь подход, заключается в том, чтобы разобрать каждое расстройство настроения на составляющие его симптомы, а потом сопоставить их с аномально функционирующими нейронными контурами головного мозга, каждый из которых регулируется одним или несколькими моноаминовыми нейромедиаторами. Помимо этого, будут обсуждаться генетическая регуляция и нейровизуализация этих, предположительно аномально функционирующих, нейронных контуров головного мозга. Представленные в данной главе описания симптомов и нейронных контуров при расстройствах настроения подготавливают почву для понимания фармакологических принципов, лежащих в основе механизмов действия и применения антидепрессантов и стабилизаторов настроения, которые будут рассмотрены в двух последующих главах (главы 7 и 8).

Клинические описания и диагностические критерии расстройств настроения будут упомянуты лишь вскользь. В случае необходимости читателю следует обратиться за данной информацией к соответствующим справочным источникам.

Описание расстройств настроения

Расстройства настроения часто называют аффективными расстройствами, поскольку аффект — это внешнее проявление настроения, внутренне переживаемых эмоций. Депрессию и манию часто рассматривают как два противоположных края аффективного спектра, или

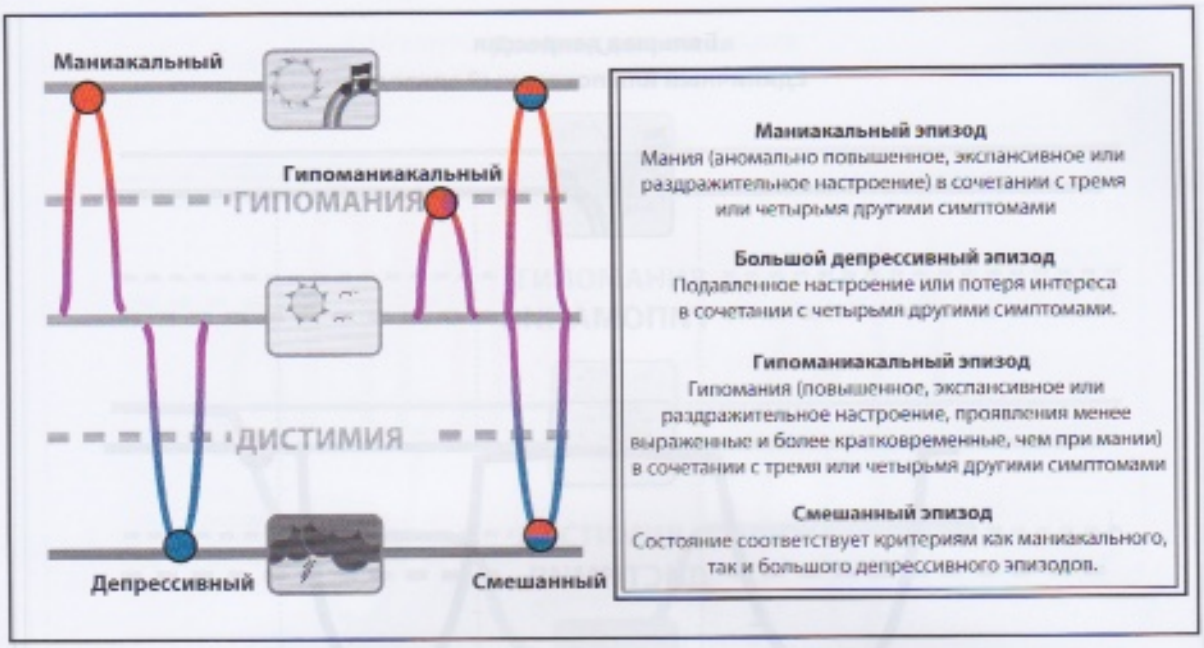


Рис. 6.1. Эпизоды нарушенного настроения. Биполярное расстройство обычно характеризуется четырьмя типами эпизодов: маниакальным, большим депрессивным, гипоманиакальным и смешанным. В рамках течения заболевания у пациента могут встречаться любые сочетания этих эпизодов. Помимо этого, могут развиваться субсиндромальные маникальные и депрессивные эпизоды, которые не соответствуют диагностическим критериям перечисленных выше эпизодов, поскольку симптомов недостаточно или они недостаточно выражены. Таким образом, проявления расстройств настроения могут широко варьировать

спектра настроения. Традиционно сложилось, что манию и депрессию считают взаимнопротивоположными «полюсами», что стало основой для возникновения таких терминов, как *униполярная* депрессия (то есть пациенты находятся лишь на *нижнем*, депрессивном полюсе) и *биполярное* расстройство (то есть пациенты в разное время находятся как на *верхнем* (маниакальном), так и на *нижнем* (депрессивном) полюсах). Депрессия и мания могут проявляться и одновременно, такое состояние называется *смешанным*. Мания также может быть выраженной в меньшей степени, такое состояние называется *гипоманией*. Быстрая смена мании и депрессии называется *быстрой цикличностью* (*rapid cycling*) (в русскоязычных источниках встречается также термин «быстрая смена фаз». — *Примеч. ред.*).

Расстройства настроения полезно представить в виде графической схемы, которая позволяет не только противопоставить различные расстройства настроения между собой, но и охарактеризовать течение заболевания у отдельных пациентов, отображая изменения их состояния на графике настроения. Так, настроение может варьировать в широких пределах, начиная от гипомании и мании в верхней части графика до эутимии (нормальное настроение) посередине или дистимии и депрессии в нижней части (рис. 6.1). Наиболее распространенным и легко распознаваемым расстройством настроения является большое депрессивное расстройство (рис. 6.2), с единичными или повторяющимися эпизодами. Дистимия — менее тяжелая, но продолжительная форма депрессии (рис. 6.3). Если у пациентов после перенесенного большого депрессивного эпизода состояние восстанавливается лишь до уровня дистимии, после чего следует новый депрессивный эпизод, говорят о так называемой двойной депрессии, при которой депрессивные эпизоды чередуются с дистимией, а полноценная ремиссия не развивается (рис. 6.4).

У пациентов с биполярным расстройством I типа отмечаются полноценные маниакальные или смешанные (мания + депрессия) эпизоды, после которых зачастую развивается депрессивный эпизод (рис. 6.5). Если маниакальные эпизоды повторяются по меньшей мере четыре раза в год, говорят о быстрой цикличности (см. рис. 6.6, А). У пациентов с биполярным расстройством I типа возможны также быстрые переключения с мании на депрессию и обратно (рис. 6.6, Б). Согласно определению, это случается по меньшей мере четыре раза в год, хотя может происходить и гораздо чаще.

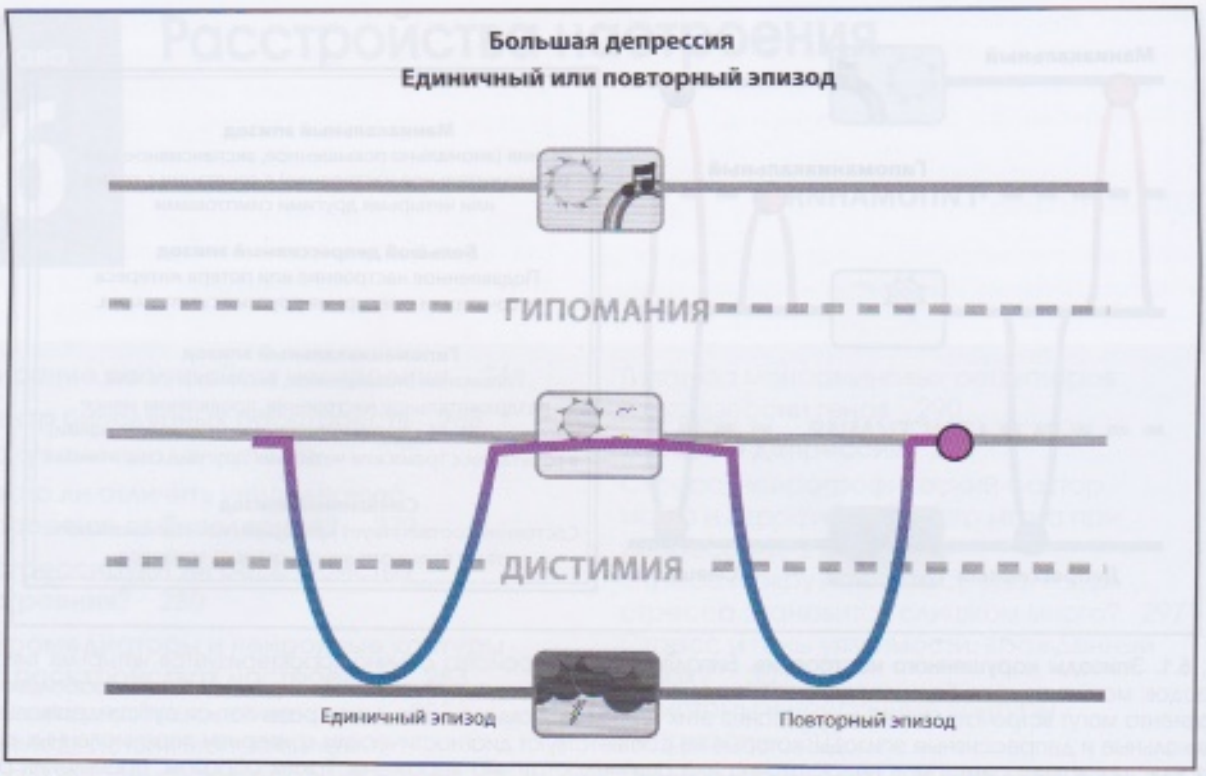


Рис. 6.2. Большая депрессия. Большая депрессия — наиболее распространенное расстройство настроения, которое определяется возникновением по крайней мере одного большого депрессивного эпизода. Однако у большинства пациентов депрессивные эпизоды повторяются

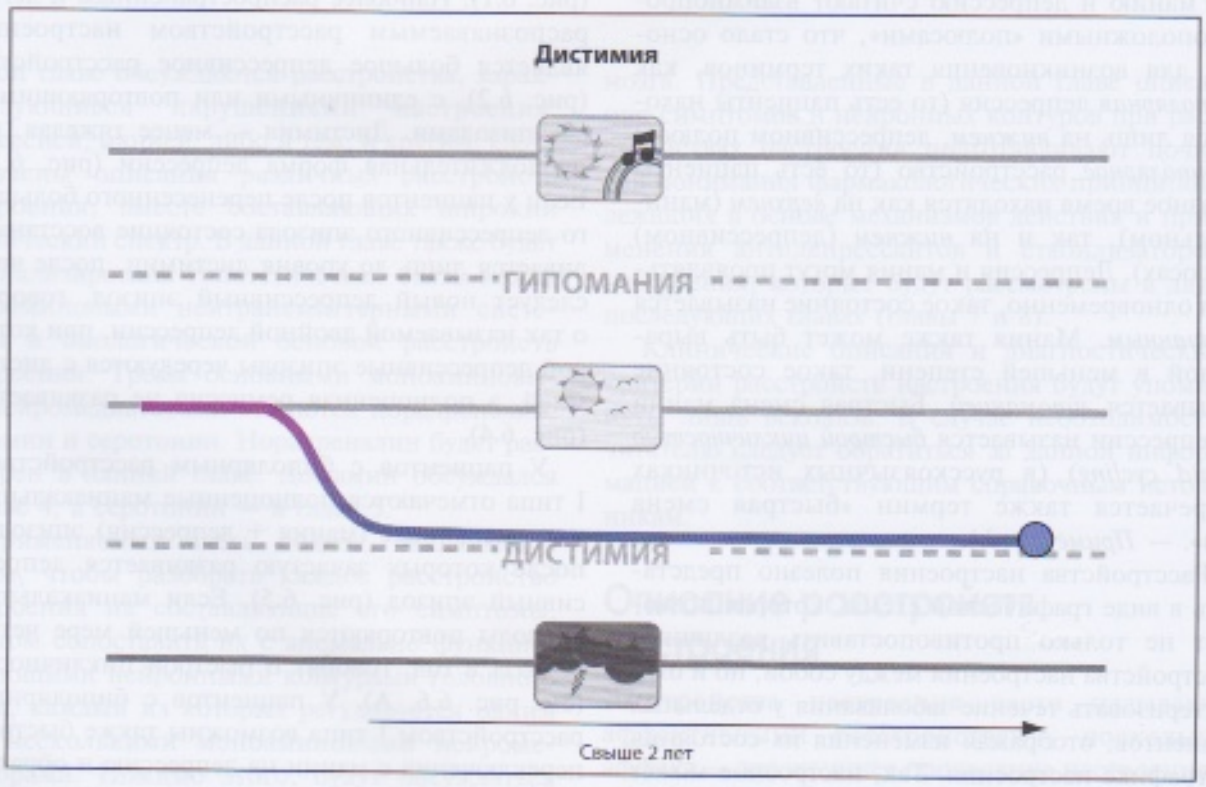


Рис. 6.3. Дистимия. В отличие от большой депрессии, дистимия — менее тяжелая форма депрессии, однако более длительная (более 2 лет) и зачастую непрерывная

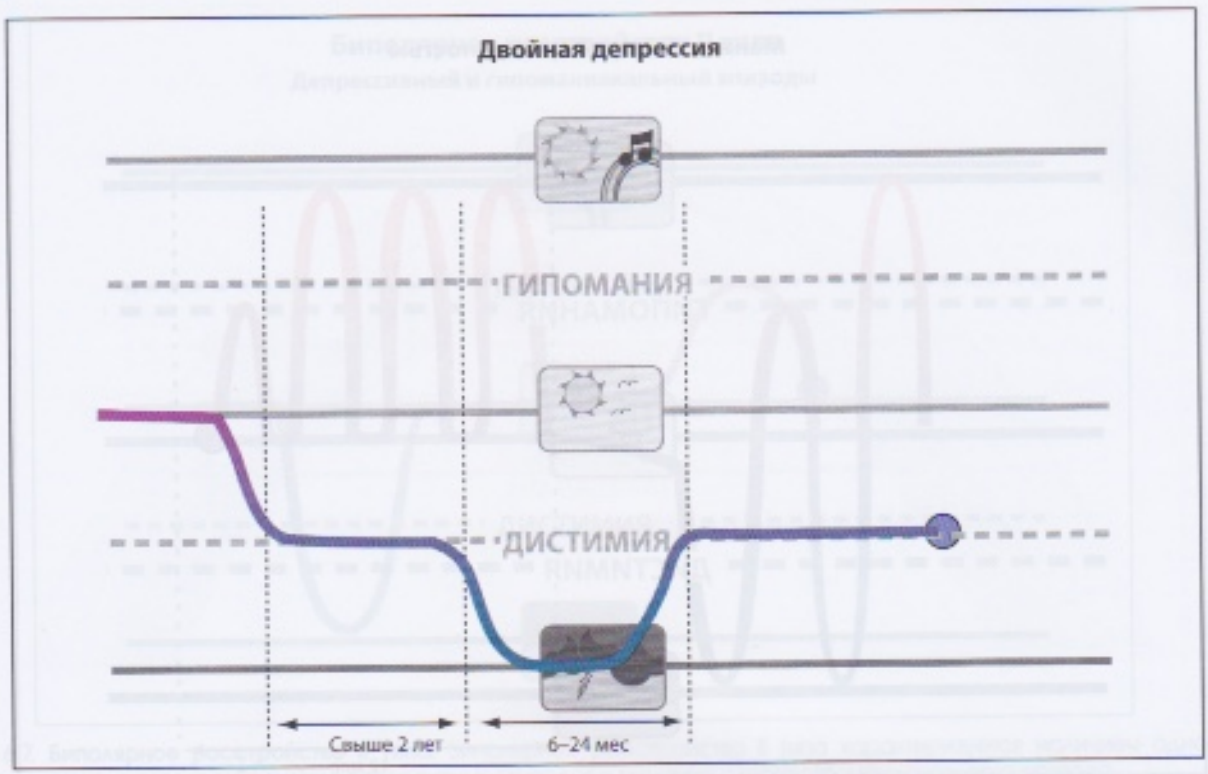


Рис. 6.4. Двойная депрессия. О двойной депрессии говорят в тех случаях, когда у пациентов на непрерывную дистимию наслаивается один или несколько больших депрессивных эпизодов. Также это форма рекуррентных больших депрессивных эпизодов с неудовлетворительным восстановлением в периодах между эпизодами

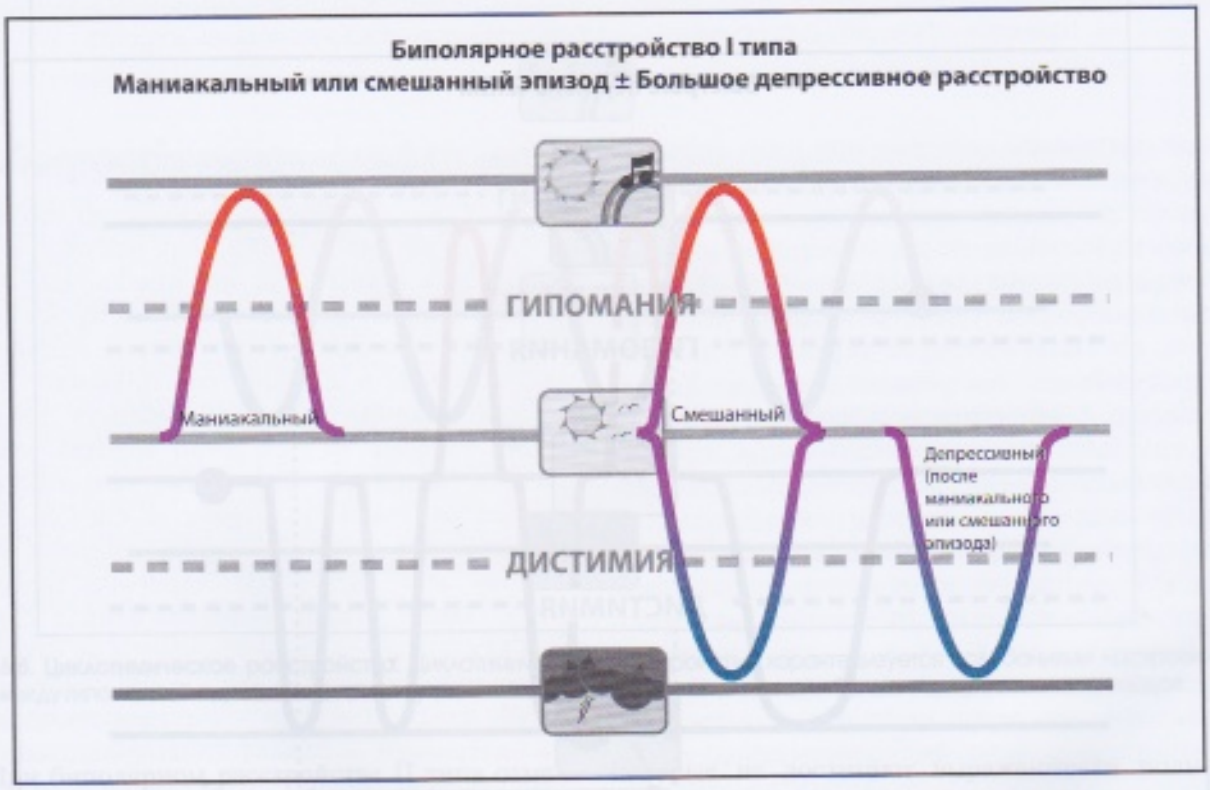


Рис. 6.5. Биполярное расстройство I типа. Определяется возникновением как минимум одного маниакального или смешанного (одновременное наличие полноценно выраженных мании и депрессии) эпизода. Обычно пациенты с биполярным расстройством I типа переживают также большие депрессивные эпизоды, однако это не является обязательным условием для постановки диагноза

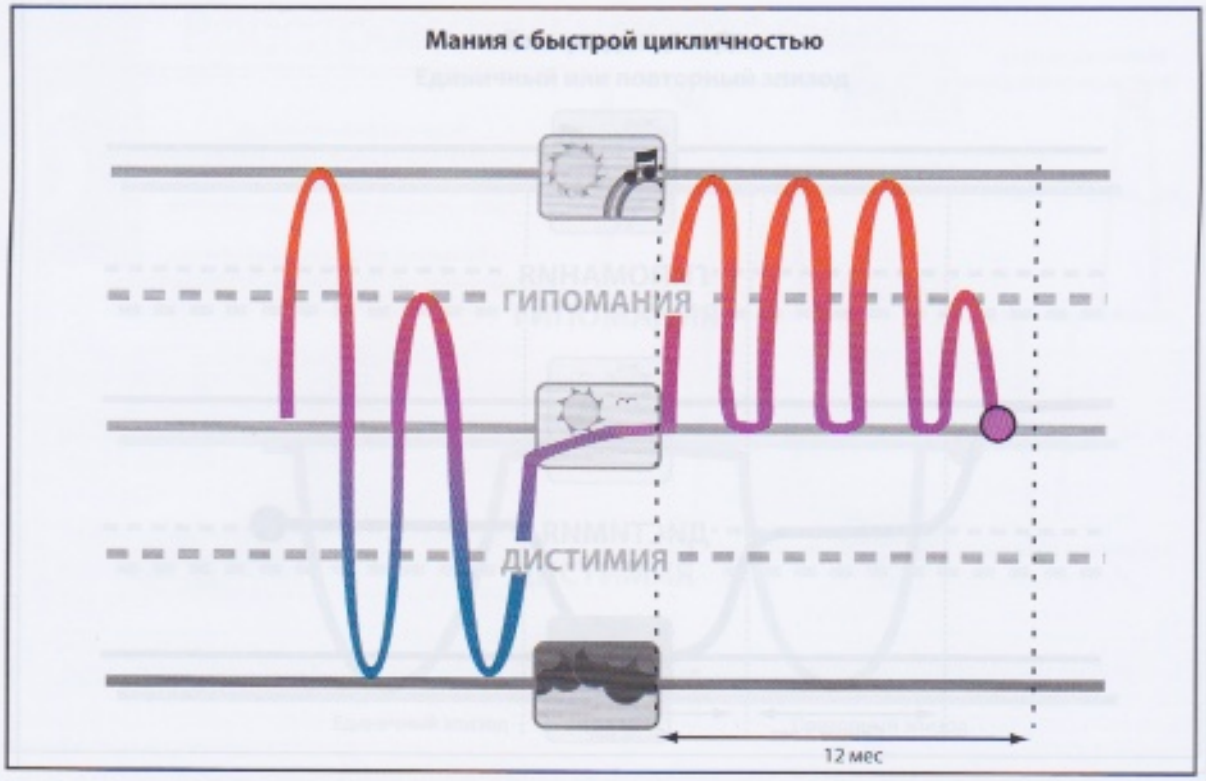


Рис. 6.6, А. Мания с быстрой цикличностью. Течение биполярного расстройства может характеризоваться быстрой цикличностью, что подразумевает наличие минимум четырех эпизодов в течение одного года. Оно может проявляться четырьмя отдельными маниакальными эпизодами, как это показано на рисунке. У многих пациентов с такой формой расстройства настроения развитие эпизодов нарушенного настроения случается чаще четырех раз в год

Рис. 6.6, Б. Быстрая цикличность (быстрая смена фаз). Течение, характеризующееся быстрой цикличностью (как минимум четыре отдельных эпизода нарушенного настроения в течение одного года) проявляется быстрыми переключениями между маниакальными и депрессивными эпизодами (смена фаз)

Рис. 6.7. Биполярное расстройство II типа. Биполярное расстройство II типа характеризуется наличием одного или нескольких больших депрессивных эпизодов и минимум одного гипоманиакального эпизода

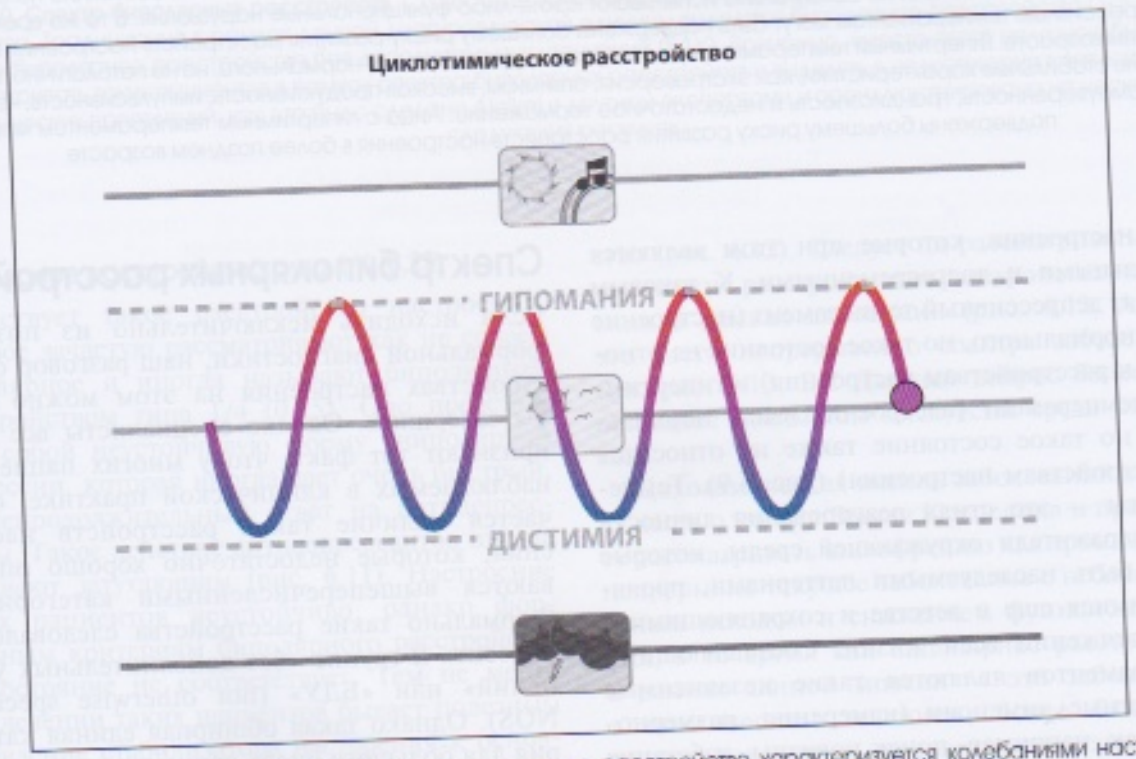


Рис. 6.8. Циклотимическое расстройство. Циклотимическое расстройство характеризуется колебаниями настроения между гипоманией и дистимией, при отсутствии полноценных маниакальных или больших депрессивных эпизодов

При биполярном расстройстве II типа отмечается по меньшей мере один гипоманиакальный эпизод, который сменяет депрессивный эпизод (рис. 6.7). Циклотимическое расстройство характеризуется перепадами настроения, которые не достигают выраженности полноценной мании или депрессии, однако все же выходят за верхние и нижние границы нормального настроения (рис. 6.8). Могут наблюдаться и менее выраженные отклонения от нормаль-

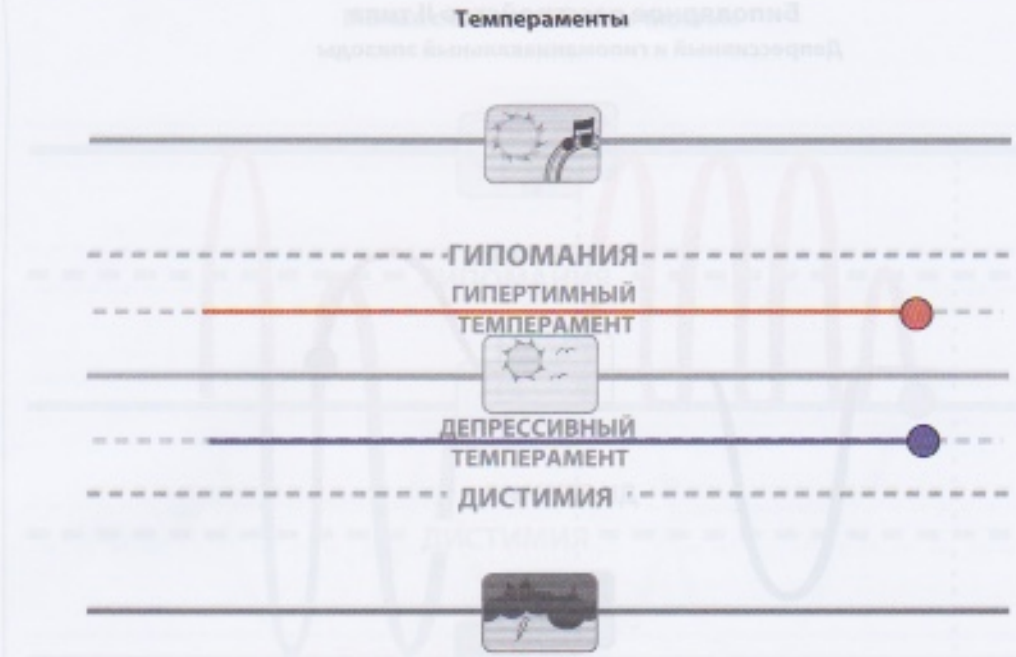


Рис. 6.9. Темпераменты. Не все отклонения от нормального настроения являются патологическими. Лица с депрессивным темпераментом могут быть постоянно грустными или апатичными, однако при этом их состояние не отвечает критериям дистимии, и они не обязательно испытывают какие-либо функциональные нарушения. В то же время лица с депрессивным темпераментом могут быть подвержены большему риску развития расстройств настроения в более позднем возрасте. Гипертимный темперамент, при котором настроение выше нормального, но не патологично, включает такие стабильные характеристики, как экстраверсия, оптимизм, высокая продуктивность, импульсивность, чрезмерная самоуверенность, грандиозность и недостаточное торможение. Лица с гипертимным темпераментом могут быть подвержены большему риску развития расстройств настроения в более позднем возрасте

ного настроения, которые при этом являются стабильными и долговременными. К таковым относят депрессивный темперамент (настроение ниже нормального, но такое состояние не относится к расстройствам настроения) и гипертимный темперамент (настроение выше нормального, но такое состояние также не относится к расстройствам настроения) (рис. 6.9). Темпераменты — это стили реагирования личности на раздражители окружающей среды, которые могут быть наследуемыми паттернами, проявляющимися еще в детстве и сохраняющимися на протяжении всей жизни. Составляющими темпераментов являются такие независимые личностные дименсии (измерения, размерности), как, например, поиск новизны, избегание вредоносных воздействий и добросовестность. Некоторые пациенты могут обладать темпераментом, связанным с настроением (mood-related temperament), что может сделать их уязвимыми, способствуя в дальнейшем возникновению у них расстройств настроения, в особенности расстройств биполярного спектра.

Спектр биполярных расстройств

Если исходить исключительно из позиции формальной диагностики, наш разговор о расстройствах настроения на этом можно было бы завершить. Однако специалисты все чаще признают тот факт, что у многих пациентов, наблюдаемых в клинической практике, отмечается наличие таких расстройств настроения, которые недостаточно хорошо описываются вышеперечисленными категориями. Формально такие расстройства следовало бы относить к группе «без дополнительных уточнений» или «БДУ» (not otherwise specified, NOS). Однако такая обширная единая категория для большого числа пациентов не отражает всего разнообразия и сложности имеющихся у них симптомов. Все чаще таких пациентов рассматривают в рамках биполярного спектра в целом (рис. 6.10), а в частности — в одной из нескольких дополнительных описательных категорий, предложенных такими экспертами, как Hagop Akiskal (рис. 6.10–6.20).

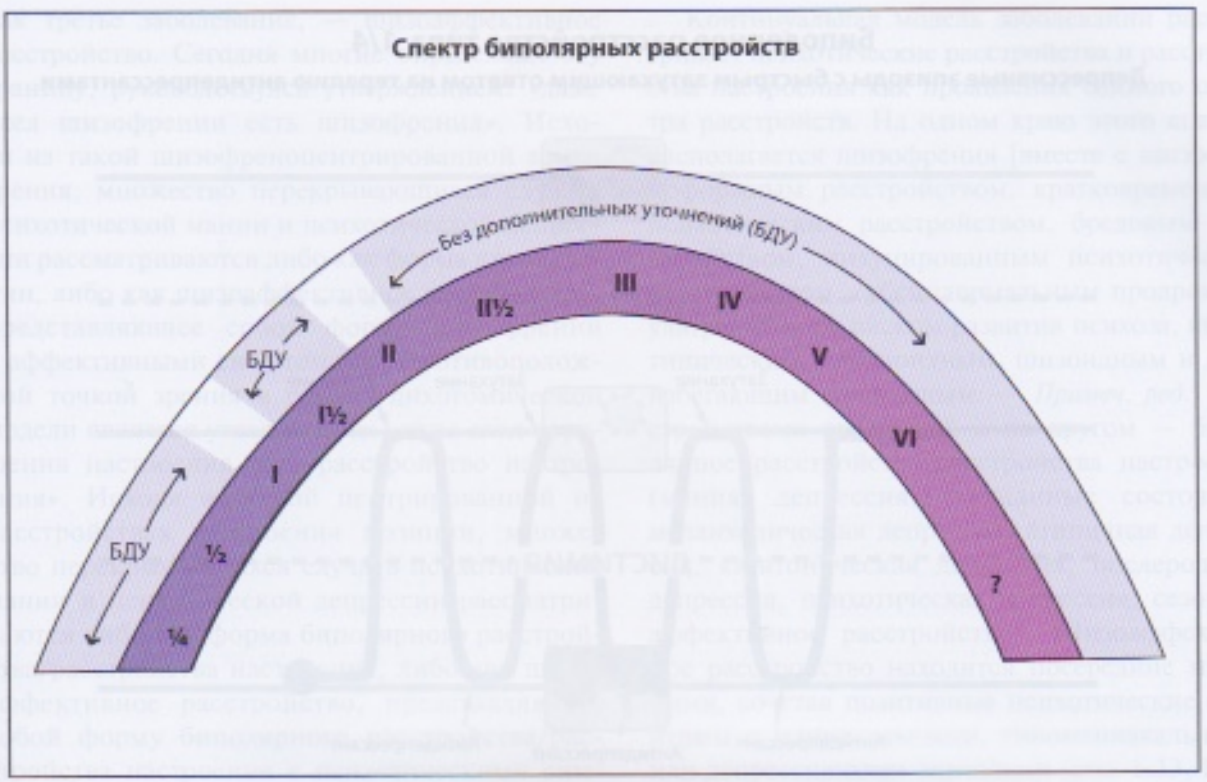


Рис. 6.10. Спектр биполярных расстройств. Существует колоссальное многообразие проявлений биполярного расстройства. Традиционно в рамках данной диагностической единицы выделяют биполярное расстройство I и II типов, а также биполярное расстройство без дополнительных уточнений (БДУ). Возможно, вместо этого полезнее было бы рассматривать таких пациентов в рамках спектра биполярных расстройств и выделять в подкатегории в зависимости от клинических проявлений, как это было сделано Aksikal и другими экспертами и проиллюстрировано на нескольких следующих рисунках

Биполярное расстройство типа 1/4 (0,25)

Существует такое расстройство настроения, которое зачастую рассматривают как не совсем биполярное и иногда называют биполярным расстройством типа 1/4 (0,25). Оно представляет собой неустойчивую форму униполярной депрессии, которая иногда дает очень быстрый, но непродолжительный ответ на антидепрессанты. Такое действие антидепрессантов иногда называют затухающим (рис. 6.11). Настроение таких пациентов неустойчиво, однако формальным критериям биполярного расстройства их состояние не соответствует. Тем не менее при лечении таких пациентов бывает полезным добавление стабилизатора настроения к основной терапии антидепрессантом.

Биполярное расстройство типа 1/2 (0,5) и шизоаффективное расстройство

Другой тип расстройства настроения разные эксперты называют по-разному: биполярное расстройство типа 1/2 (или 0,5), шизобиполярное расстройство или шизоаффективное расстройство (рис. 6.12). Следует ли рассматривать психотические расстройства и расстройства настроения в рамках дихотомии (рис. 6.13, А) или это части непрерывного спектра заболеваний (см. рис. 6.13, Б)? Данный вопрос более века оставался предметом дискуссий среди экспертов.

Дихотомическая модель заболеваний является частью учения Эмиля Крепелина и предлагает рассматривать шизофрению как хроническое, непрерывно текущее заболевание с неблагоприятным исходом и снижением функционирования, в то время как биполярное расстройство в рамках данной модели — это заболевание с циклическим течением, более благоприятным исходом и хорошим восстановлением функционирования в промежутках между эпизодами. Тем не менее определение границ между двумя этими заболеваниями является предметом активных дискуссий. Одно из предположений состоит в том, что случаи с перекрывающимися симптомами и промежуточным течением заболевания могут рассматриваться

Рис. 6.11. Биполярное расстройство 1/4 типа. Некоторые пациенты с депрессивными симптомами при назначении антидепрессантов могут давать быстрый, но непродолжительный ответ на лечение (так называемый быстрый затухающий ответ). Несмотря на отсутствие спонтанно возникающих симптомов патологически повышенного настроения, при лечении таких пациентов потенциально полезным может быть назначение стабилизатора настроения. Такой вариант расстройства настроения может быть назван биполярным расстройством типа 1/4 (или 0,25)

Рис. 6.12. Биполярное расстройство типа 1/2. Биполярное расстройство типа 1/2 (0,5) было описано как шизобиполярное расстройство, сочетающее в себе позитивные симптомы психоза с маниакальными, гипоманиакальными и депрессивными эпизодами

как третье заболевание, — шизоаффективное расстройство. Сегодня многие определяют эту границу, руководствуясь утверждением: «даже след шизофрении есть шизофрения». Исходя из такой шизофреноцентрированной точки зрения, множество перекрывающихся случаев психотической мании и психотической депрессии рассматриваются либо как форма шизофрении, либо как шизоаффективное расстройство, представляющее собой форму шизофрении с аффективными симптомами. Противоположной точкой зрения в рамках дихотомической модели является утверждение: «даже след нарушения настроения есть расстройство настроения». Исходя из такой центрированной на расстройствах настроения позиции, множество перекрывающихся случаев психотической мании и психотической депрессии рассматриваются либо как форма биполярного расстройства/расстройства настроения, либо как шизоаффективное расстройство, представляющее собой форму биполярного расстройства/расстройства настроения с психотическими симптомами. Если у пациентов симптомы нарушения настроения сочетаются с психотическими симптомами, очевидно, что определение их состояния может оказаться очень сложным. У таких пациентов может быть психотическое расстройство (например, шизофрения), или нарушение настроения (например, биполярное расстройство), или же шизоаффективное расстройство. Правда, некоторые специалисты вообще не признают диагноз «шизоаффективное расстройство» как таковой.

Сторонники дихотомической модели обращают внимание на то, что лечение шизофрении отличается от лечения биполярного расстройства. Так, препараты лития редко оказываются эффективными при шизофрении, а антиконвульсанты, являющиеся стабилизаторами настроения, обладают ограниченной эффективностью в отношении психотических симптомов шизофрении и, по-видимому, выступают лишь в качестве аугментирующих средств. Лечение шизоаффективного расстройства может объединять подходы к лечению шизофрении и биполярного расстройства. В рамках дихотомической модели в настоящее время предметами дискуссии являются следующие вопросы: Благоприятен ли исход при биполярном расстройстве? Неблагоприятен ли исход при шизофрении? На основании каких генетических и биологических маркеров (а не клинических симптомов) можно разграничить эти две части дихотомии?

Континуальная модель заболеваний рассматривает психотические расстройства и расстройства настроения как проявления единого спектра расстройств. На одном краю этого спектра располагается шизофрения [вместе с шизофреноформным расстройством, кратковременным психотическим расстройством, бредовым расстройством, индуцированным психотическим расстройством, субсиндормальным продромом/ультравысоким риском развития психоза, шизотипическим, параноидным, шизоидным и даже избегающим (тревожным. — *Примеч. ред.*) расстройствами личности], а на другом — биполярное расстройство/расстройства настроения (мания, депрессия, смешанные состояния, меланхолическая депрессия, атипичная депрессия, кататоническая депрессия, послеродовая депрессия, психотическая депрессия, сезонное аффективное расстройство). Шизоаффективное расстройство находится посередине между ними, сочетая позитивные психотические симптомы с маниакальными, гипоманиакальными или депрессивными эпизодами (рис. 6.13, Б).

Согласно современной геномике, спектр представлен не единственным заболеванием, а комплексом из сотен, если не тысяч, различных заболеваний с частично совпадающими генетическими, эпигенетическими и биологическими маркерами, а также с перекрывающимися клиническими симптомами и схожими функциональными исходами. Сторонники континуальной модели обращают внимание на то, что лечение шизофрении сегодня во многом совпадает с лечением биполярного расстройства. Так, атипичные антипсихотики второго поколения эффективны в отношении позитивных симптомов шизофрении, психотической мании и психотической депрессии. Помимо этого, данные препараты эффективны также при непсихотической мании, биполярной депрессии и униполярной депресии. Все те же атипичные антипсихотики второго поколения эффективны и в отношении спектра симптомов шизоаффективного расстройства. С точки зрения континуальной модели заболеваний, отсутствие в схеме лечения стабилизаторов настроения может привести к недостаточному устранению симптомов у пациентов с психозом, в том числе у тех пациентов, чьи ярко выраженные, бросающиеся в глаза психотические симптомы маскируют базовые и, возможно, менее заметные симптомы нарушения настроения, отвлекая от них внимание клиницистов. В рамках континуальной модели заболеваний шизофрения может рас-

Шизофрения и биполярное расстройство

Дихотомическая модель заболеваний

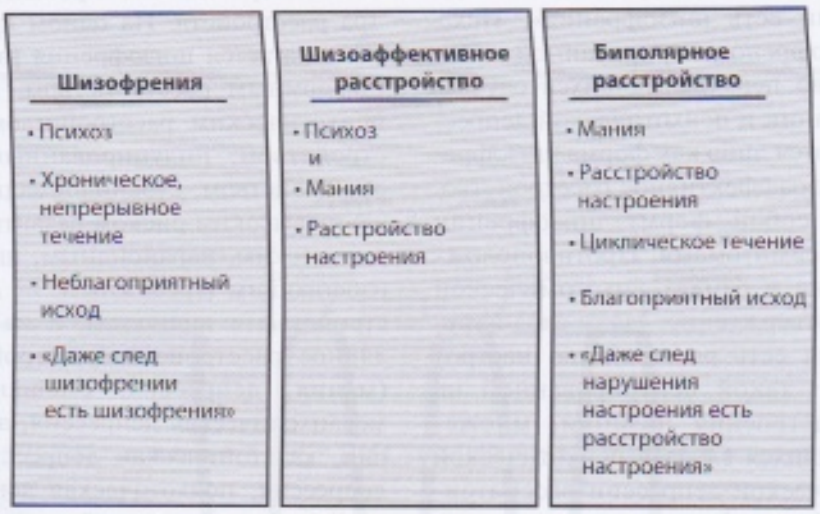


Рис. 6.13, А. Шизофрения и биполярное расстройство: дихотомическая модель заболеваний. Шизофрения и биполярное расстройство рассматривались вместе в рамках как дихотомической, так и континуальной моделей. В рамках дихотомической модели шизофрения рассматривается как хронический, непрерывно текущий психоз с ожидаемым неблагоприятным исходом. Биполярное расстройство в рамках дихотомической модели рассматривается как заболевание с циклическим течением, а также с более благоприятным ожидаемым исходом, чем при шизофрении. Третьим отдельным расстройством является шизоаффективное расстройство, характеризующееся сочетанием психоза с манией и другими симптомами нарушений настроения

Шизофрения и биполярное расстройство

Континуальная модель заболевания

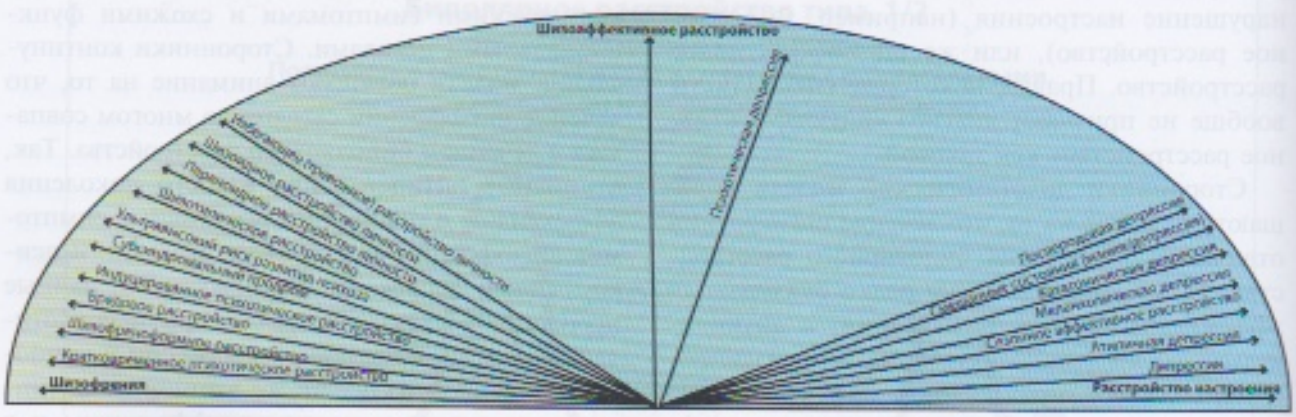


Рис. 6.13, Б. Шизофрения и биполярное расстройство: континуальная модель заболеваний. Шизофрения и биполярное расстройство рассматривались вместе в рамках как дихотомической, так и континуальной моделей. В рамках континуальной модели заболеваний шизофрения и расстройства настроения рассматриваются как составляющие единого континуума, на одном краю которого располагаются психоз, бредовые идеи и параноидное избегающее поведение, а на другом — депрессия и другие симптомы нарушенного настроения. Посередине между ними располагаются психотическая депрессия и шизоаффективное расстройство

смотриваться как крайняя часть спектра тяжести расстройств настроения, а не как несвязанное с расстройствами настроения заболевание. Следовательно, шизофрению и шизоаффективное расстройство могут объединять следующие особенности: тяжелые психотические симптомы, затрудняющие выявление симптомов нарушенного настроения; хроническое течение, исключающее цикличность; резистентность к лечению антипсихотическими препаратами; выраженные

негативные симптомы. С позиции континуальной модели, шизофрения — это просто более тяжелая форма заболевания. В свою очередь, шизоаффективное расстройство с данной точки зрения будет представлять собой более легкую форму заболевания с менее тяжелыми психотическими проявлениями и более выраженными признаками нарушенного настроения.

Дискуссии продолжаются...

Биполярное расстройство типа I 1/2 (1.5)

У пациентов с затяжной или рецидивирующей гипоманией без депрессии диагноз биполярного расстройства II типа формально не устанавливается. Однако такие психические расстройства, несомненно, являются частью биполярного спектра. В подобных случаях полезным может быть назначение стабилизаторов настроения, изученных преимущественно при лечении биполярного расстройства I типа (рис. 6.14). В конечном счете, у таких пациентов зачастую развивается большой депрессивный эпизод и их диагноз изменяется на «биполярное расстройство II типа». Это значит, что, осуществляя лечение гипомании у таких пациентов, следует сохранять бдительность в отношении возможного развития большого депрессивного эпизода.

Биполярное расстройство типа II 1/2 (2.5)

Развитие больших депрессивных эпизодов у пациентов с циклотимией называют биполярным расстройством типа II 1/2 (рис. 6.15). Многих пациентов с циклотимией считают просто слишком эмоциональными людьми. До момента развития полноценных депрессивных эпизодов они, как правило, не обращаются к специалистам. Важно выявлять пациентов, находящихся в этой части биполярного спектра. Дело в том, что монотерапия большого депрессивного эпизода антидепрессантами у таких лиц может привести к ускорению цикличности аффективных фаз или даже индуцировать развитие полноценного маниакального эпизода (подобно тому, как это может случиться при лечении депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством I или II типов).

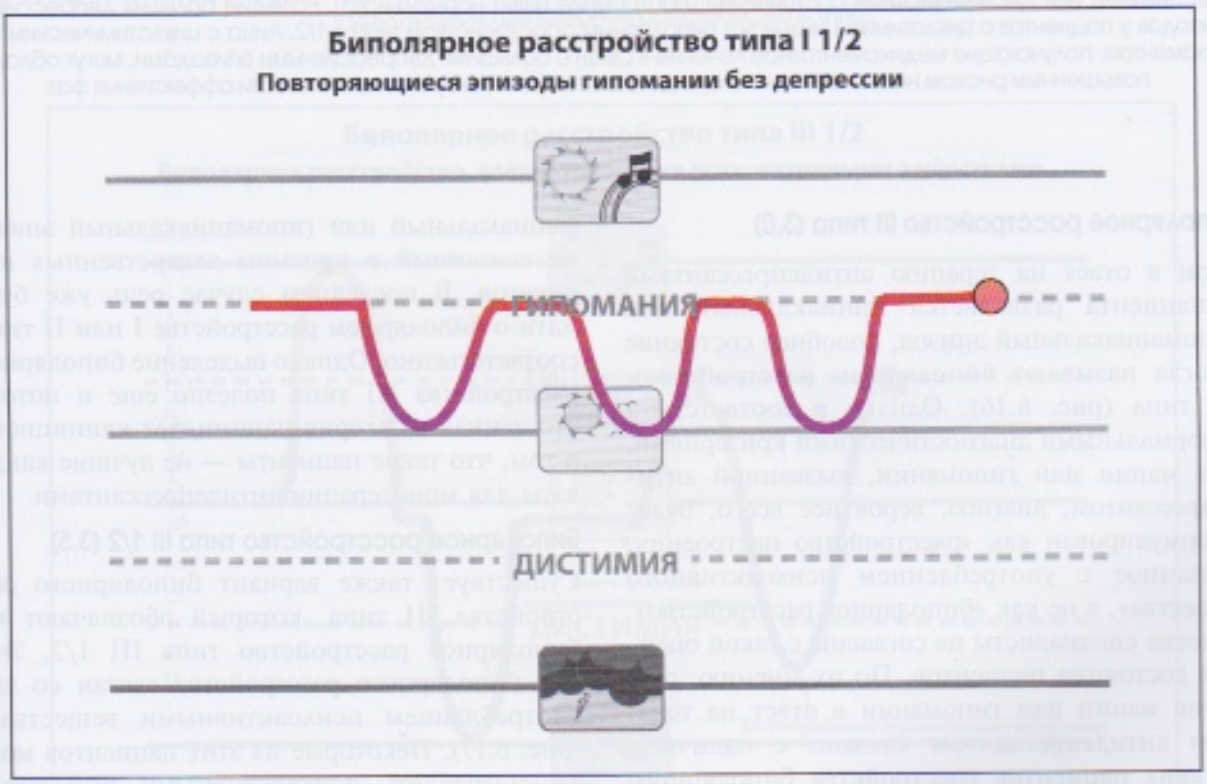


Рис. 6.14. Биполярное расстройство типа I 1/2. Формально для постановки диагноза биполярного расстройства II типа требуется наличие не только гипоманиакальных эпизодов, но и депрессивных. Однако у некоторых пациентов депрессивные эпизоды не развиваются — возникают лишь повторяющиеся эпизоды гипомании. Такой тип расстройства может быть назван биполярным расстройством типа I 1/2. У таких пациентов существует риск возникновения депрессивного эпизода, и они претендуют на лечение стабилизаторами настроения, несмотря на то что для подобных состояний отсутствует официально одобренная терапия

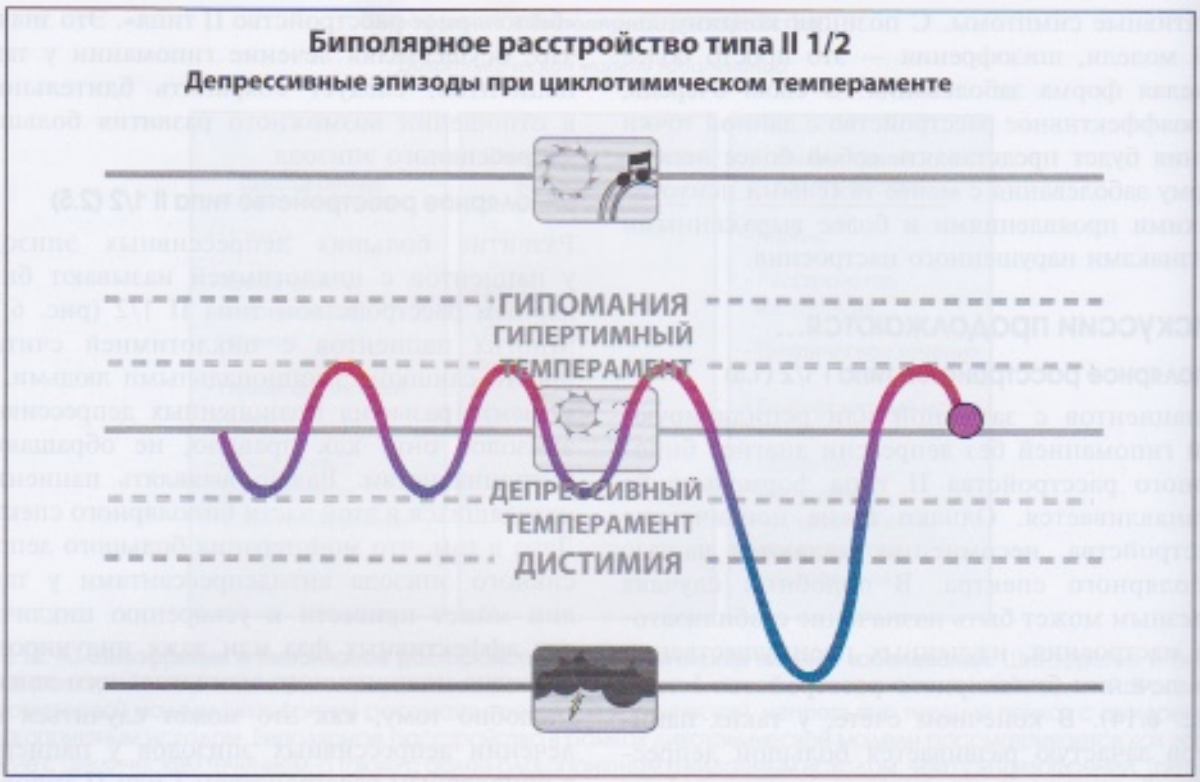


Рис. 6.15. Биполярное расстройство типа II 1/2. Как известно, для циклотимического темперамента характерны колебания настроения между гипертимными или гипоманиакальными состояниями (настроение выше нормального) и депрессивными или дистимическими состояниями (настроение ниже нормального). Развитие больших депрессивных эпизодов у пациентов с циклотимией называют биполярным расстройством типа II 1/2. Лица с циклотимическим темпераментом, получающие медикаментозное лечение в связи с большими депрессивными эпизодами, могут обладать повышенным риском индуцированного антидепрессантами ускорения цикличности аффективных фаз

Биполярное расстройство III типа (3.0)

Если в ответ на терапию антидепрессантами у пациента развивается маниакальный или гипоманиакальный эпизод, подобное состояние иногда называют биполярным расстройством III типа (рис. 6.16). Однако в соответствии с формальными диагностическими критериями, при мании или гипомании, вызванной антидепрессантом, диагноз, вероятнее всего, будет сформулирован как «расстройство настроения, связанное с употреблением психоактивного вещества», а не как «биполярное расстройство». Многие специалисты не согласны с такой оценкой состояния пациентов. По их мнению, развитие мании или гипомании в ответ на терапию антидепрессантом связано с наличием у таких пациентов расстройства биполярного спектра. Наиболее подходящим в данном случае представляется диагноз биполярного расстройства III типа (см. рис. 6.16). Этот диагноз хорошо отражает состояние таких пациентов до тех пор, пока у них не возникнет спонтанный маниакальный или гипоманиакальный эпизод, не связанный с приемом лекарственных препаратов. В последнем случае речь уже будет идти о биполярном расстройстве I или II типов соответственно. Однако выделение биполярного расстройства III типа полезно еще и потому, что данная категория напоминает клиницистам о том, что такие пациенты — не лучшие кандидаты для монотерапии антидепрессантами.

Биполярное расстройство типа III 1/2 (3.5)

Существует также вариант биполярного расстройства III типа, который обозначают как биполярное расстройство типа III 1/2. Этот тип биполярного расстройства связан со злоупотреблением психоактивными веществами (рис. 6.17). Некоторые из этих пациентов могут злоупотреблять психоактивными веществами для лечения депрессивных эпизодов. Другие же пациенты, ранее испытавшие естественную или искусственно вызванную манию, злоупотребляют психоактивными веществами, чтобы вызвать манию вновь. Подобное сочетание биполярного

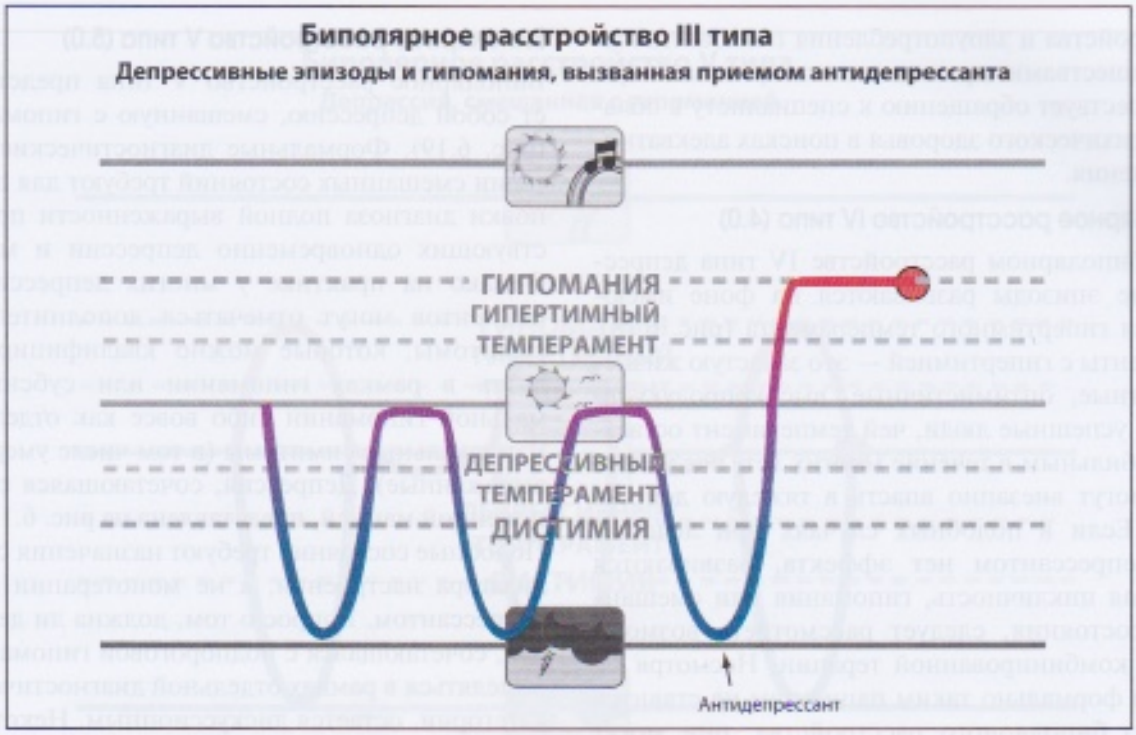


Рис. 6.16. Биполярное расстройство III типа. В четвертом издании *Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам* вызванная приемом антидепрессанта гипомания (либо мания) определяется как расстройство настроения, связанное с употреблением психоактивного вещества. Однако некоторые эксперты считают, что развитие гипомании (либо мании), связанное с приемом антидепрессанта, свидетельствует о предрасположенности индивидов к подобным аффективным состояниям и поэтому такие явления следует относить к спектру биполярных расстройств (биполярное расстройство III типа)

Рис. 6.17. Биполярное расстройство типа III 1/2. Биполярное расстройство типа III 1/2 (3,5) — это биполярное расстройство, сочетающееся со злоупотреблением психоактивными веществами, которое, в свою очередь, намеренно предпринимается для достижения гипомании. Таких пациентов следует тщательно обследовать, для того чтобы выяснить, возникала ли гипомания (либо мания) при отсутствии злоупотребления психоактивными веществами

расстройства и злоупотребления психоактивными веществами приводит к хаосу и зачастую предшествует обращению к специалисту в области психического здоровья в поисках адекватного лечения.

Биполярное расстройство IV типа (4.0)

При биполярном расстройстве IV типа депрессивные эпизоды развиваются на фоне имеющегося гипертимного темперамента (рис. 6.18). Пациенты с гипертимией — это зачастую жизнерадостные, оптимистичные, высокопродуктивные и успешные люди, чей темперамент остается стабильным в течение многих лет, после чего они могут внезапно впасть в тяжелую депрессию. Если в подобных случаях при лечении антидепрессантом нет эффекта, развиваются быстрая цикличность, гипомания или смешанные состояния, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии. Несмотря на то что формально таким пациентам не ставится дигноз биполярного расстройства, они могут хорошо отвечать на терапию стабилизаторами настроения.

Биполярное расстройство V типа (5.0)

Биполярное расстройство V типа представляет собой депрессию, смешанную с гипоманией (рис. 6.19). Формальные диагностические критерии смешанных состояний требуют для постановки диагноза полной выраженности присутствующих одновременно депрессии и мании. Однако на практике у многих депрессивных пациентов могут отмечаться дополнительные симптомы, которые можно квалифицировать лишь в рамках гипомании или субсиндромальной гипомании либо вовсе как отдельные маниакальные симптомы (в том числе умеренно выраженные). Депрессия, сочетающаяся с полноценной манией, представлена на рис. 6.1 и 6.5. Подобные состояния требуют назначения стабилизатора настроения, а не монотерапии антидепрессантом. Вопрос о том, должна ли депрессия, сочетающаяся с подпороговой гипоманией, выделяться в рамках отдельной диагностической категории, остается дискуссионным. Некоторые эксперты считают, что примерно у половины пациентов с большой депрессией в анамнезе можно обнаружить эпизод субсиндромальной

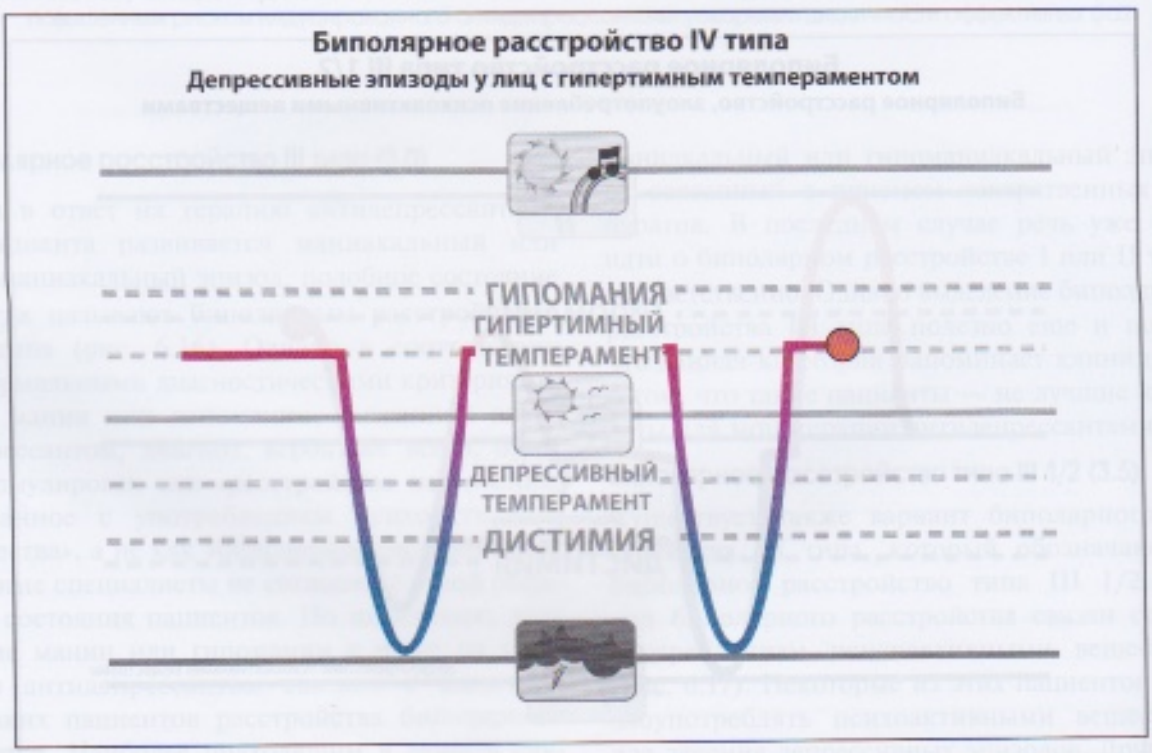


Рис. 6.18. Биполярное расстройство IV типа. О биполярном расстройстве IV типа говорят, когда большой депрессивный эпизод развивается у индивида с гипертимным темпераментом (многолетним и стабильным). Лица с гипертимным темпераментом, получающие медикаментозное лечение в связи с большими депрессивными эпизодами, могут обладать повышенным риском индуцированного антидепрессантами ускорения цикличности аффективных фаз. Возможно, при лечении таких пациентов лучший терапевтический ответ достигается за счет назначения стабилизаторов настроения

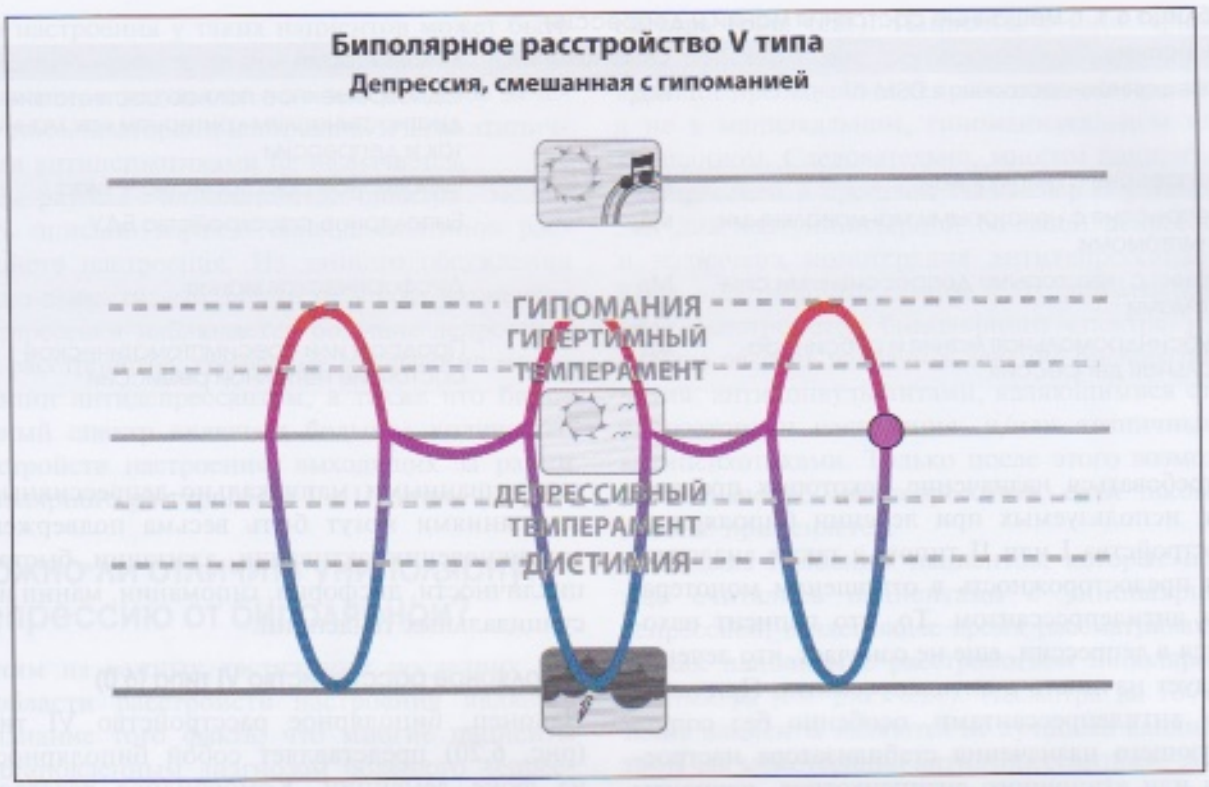


Рис. 6.19. Биполярное расстройство V типа. Биполярное расстройство V типа характеризуется большими депрессивными эпизодами с возникающими на их фоне симптомами гипомании. При этом самостоятельные гипоманиакальные эпизоды не развиваются. Имеющиеся у таких пациентов симптомы не соответствуют критериям мании в полной мере, поэтому их состояния формально не рассматриваются в качестве полноценных смешанных эпизодов. Тем не менее фактически имеют место смешанные состояния, а значит, при лечении таких пациентов может потребоваться назначение стабилизатора настроения, а не монотерапия антидепрессантом

гипомании. Они также считают, что существует высокая вероятность развития у таких пациентов в будущем полноценной клинической картины биполярного расстройства. У пациентов с депрессией, сочетающейся с подпороговой гипоманией, в целом отмечается худший исход, большее количество эпизодов нарушенного настроения, более значительное снижение профессионального функционирования и ранняя манифестация депрессии, а их семейный анамнез зачастую отягощен манией или другим биполярным расстройством. Для депрессии с субсиндромальной гипоманией особенно важно подчеркнуть чрезмерную активность, а не только подъем настроения и продолжительность в течение лишь двух дней (в противоположность четырехдневной, требуемой в большинстве диагностических систем для установления диагноза гипомании). Все еще изучается вопрос о том, можно ли лечить таких пациентов одним лишь антидепрессантом, не воздействуя при этом на манию, или же вместо этого требуются лекарственные препараты с потенциально более выраженными побочными эффектами, такие как стабилизаторы настроения, литий и/или атипичные антипсихотики.

Помимо депрессии, смешанной с субсиндромальной гипоманией, существуют и другие сходные состояния, при которых диагностические критерии депрессии и мании не выполняются в полной мере. Таким образом, существует целый континуум — от полноценных смешанных состояний (полное соответствия критериям как мании [М], так и депрессии [Д]) до депрессии с гипоманией или несколькими гипоманиакальными симптомами (мД), что уже обсуждалось. В дополнение к этому другие сочетания мании и депрессии также варьируют от полноценной мании с несколькими депрессивными симптомами (Мд, так называемая дисфорическая мания) до нестабильных субсиндромальных состояний, при которых наблюдаются симптомы как мании, так и депрессии, но они недостаточны для диагностики какого-либо этих двух состояний (мд) (табл. 6.1). Все вышеописанные расстройства отличаются от униполярной депрессии и относятся к биполярному спектру; при лечении таких пациентов может

Таблица 6.1. Смешанные состояния мании и депрессии

Описание	Обозначение	Комментарий
Смешанные состояния в DSM-IV	МД	Одновременное полное соответствие диагностическим критериям как мании, так и депрессии
Депрессия с гипоманией	мД	Биполярное расстройство V типа
Депрессия с некоторыми маниакальными симптомами	мД	Биполярное расстройство БДУ
Мания с некоторыми депрессивными симптомами	Мд	Дисфорическая мания
Субсиндромальная мания и субсиндромальная депрессия	мд	Продром или пресимптоматическое состояние неполной ремиссии

потребоваться назначение некоторых препаратов, используемых при лечении биполярного расстройства I или II типов, а также аналогичная предосторожность в отношении монотерапии антидепрессантом. То, что пациент находится в депрессии, еще не означает, что лечение следует начинать с антидепрессанта. При лечении антидепрессантами, особенно без сопутствующего назначения стабилизатора настроения или атипичного антипсихотика, пациенты со смешанными маниакально-депрессивными состояниями могут быть весьма подвержены возникновению активации, ажитации, быстрой цикличности, дисфории, гипомании, мании или суицидальных тенденций.

Биполярное расстройство VI типа (6.0)

Наконец, биполярное расстройство VI типа (рис. 6.20) представляет собой биполярность на фоне деменции. Коморбидное расстрой-

Рис. 6.20. Биполярное расстройство VI типа. Еще одна подкатегория в спектре биполярных расстройств — это «биполярность на фоне деменции», обозначаемая как биполярное расстройство VI типа. Нестабильность настроения в данном случае начинает проявляться в поздние годы жизни, а затем возникают нарушения внимания, раздражительность, ослабление побуждений и нарушения сна. Изначально такие симптомы могут рассматриваться клиницистами как проявления деменции либо униполярной депрессии. В любом случае состояние таких пациентов при приеме антидепрессантов с большей вероятностью усугубиться, в то время как при назначении стабилизаторов настроения возможно развитие терапевтического ответа

ство настроения у таких пациентов может быть ошибочно принято за поведенческие симптомы деменции, в результате чего необходимое лечение стабилизаторами настроения и даже атипичными антипсихотиками не назначается.

В рамках биполярного спектра может быть описано гораздо больше подтипов расстройств настроения. Из данного обсуждения важно вынести, что далеко не у всех пациентов с депрессией наблюдается большое депрессивное расстройство, требующее назначения монотерапии антидепрессантом, а также что биполярный спектр включает большое количество расстройств настроения, выходящих за рамки биполярного расстройства I и II типов.

Можно ли отличить униполярную депрессию от биполярной?

Одним из важных достижений последних лет в области расстройств настроения является признание того факта, что многие пациенты с установленным диагнозом большого депрессивного расстройства на самом деле имеют одну из форм биполярного расстройства, преимущественно биполярное расстройство II типа либо одно из состояний в рамках биполярного спектра (рис. 6.21). Пациенты с биполярным расстройством вне ремиссии большую часть времени пребывают в депрессивном состоянии, а не в маниакальном, гипоманиакальном или смешанном. Следовательно, многим пациентам с депрессией в прошлом был неверно установлен диагноз униполярной большой депрессии и назначена монотерапия антидепрессантом. Хотя вместо этого следовало установить диагноз расстройства биполярного спектра и в первую очередь назначить лечение препаратами лития, антиконвульсантами, являющимися стабилизаторами настроения, и/или атипичными антипсихотиками. Только после этого возможно назначение антидепрессанта, если таковой вообще применяется.

Больше половины пациентов, которые прежде считались пациентами с униполярной депрессией, в настоящее время рассматриваются как пациенты с расстройством биполярного спектра (см. рис. 6.21). Несмотря на то что такие пациенты являются не лучшими кандидатами для монотерапии антидепрессантами, зачастую они получают именно ее, до тех пор, пока не будет распознана биполярная природа их состояния. Лечение антидепрессантами пациентов с нераспознанной биполярностью может

Рис. 6.21. Распространенность расстройств настроения. В последние годы происходит смена парадигм распознавания и диагностирования расстройств настроения. Те состояния, которые раньше рассматривались в рамках большого депрессивного расстройства (старая парадигма; слева), теперь рассматриваются как биполярное расстройство II типа или как другая форма биполярного заболевания в рамках спектра биполярных расстройств (парадигма, пришедшая на смену; справа). БАР

не только увеличивать риск развития быстрой цикличности, смешанных состояний и инверсии в гипоманию и манию, как упоминалось выше, но также может способствовать повышению риска суицидального поведения у молодых пациентов, принимающих антидепрессанты (у детей и взрослых моложе 25 лет).

Таким образом, важно установить верный диагноз пациенту с депрессией, выяснив, относится ли данное состояние к группе расстройств биполярного спектра или оно является проявлением униполярного большого депрессивного расстройства. Как сделать это? В действительности, у пациентов с униполярной и биполярной депрессией зачастую наблюдаются идентичные актуальные симптомы, следовательно, оценка имеющихся симптомов явно недостаточна для различения униполярной депрессии от биполярной. Отчасти ответ может быть получен с помощью двух вопросов, заданных пациенту и приведенных в табл. 6.2: «Кто Ваш папочка?» и «Где Ваша мамочка?».

Таблица 6.2. Униполярная или биполярная депрессия? Вопросы, которые необходимо задать

Кто Ваш папочка?
Несколько вопросов о Вашей семье:
• Имели ли место расстройства настроения? • Случались ли психиатрические госпитализации? • Совершались ли суициды? • Принимал ли кто-либо препараты лития, стабилизаторы настроения, антипсихотики, антидепрессанты? • Получал ли кто-либо электросудорожную терапию?
Здесь могут быть выявлены признаки расстройства униполярного или биполярного спектра у родственников.
Где Ваша мамочка?
Мне необходимо получить дополнительную информацию от близкого Вам окружения, например, от матери или супруга
Пациенты могут недостаточно адекватно оценивать свои маниакальные симптомы и предоставлять неполную информацию о них

Вопрос «Кто Ваш папочка?» может быть перефразирован: «Каков Ваш семейный анамнез?», поскольку наличие родственника первой линии родства (родители, сиблинги, дети. — *Примеч. ред.*) с расстройством биполярного спектра дает веский намек на наличие у пациента расстройства биполярного спектра, а не униполярной депрессии. Вопрос «Где Ваша мамочка?» может быть перефразирован: «Мне необходимо получить дополнительную информацию от близкого Вам окружения», поскольку пациенты склонны недостаточно адекватно оценивать свои маниакальные симптомы, отрицая или не замечая их. В таком случае представления и наблюдения внешнего информатора, например, матери или супруга, могут описать историю, отличающуюся от той, что сообщает пациент, что в свою очередь помогает установить диагноз расстройства биполярного спектра. Некоторые намеки на то, что депрессия наблюдается в рамках расстройства биполярного спектра, пусть и недостаточные для достоверного диагноза, могут исходить из имеющихся симптомов, таких как более продолжительный сон, переедание, сопутствующая тревога, двигательная заторможенность, лабильность настроения, психотические симптомы или суицидальные мысли (рис. 6.22). Помимо имеющихся симптомов, указания на то, что депрессия относится к расстройству биполярного спектра, могут быть получены при анализе течения нелеченного заболевания: раннее начало, высокая частота возникновения депрессивных симптомов, продолжительные симптоматические периоды, а также острый характер прекращения или возникновения симптомов. Преждевременный ответ на терапию антидепрессантами указывает на биполярную депрессию. Он может проявляться многократными неэффективными попытками лечения антидепрессантами, быстрым восстановлением и побочными эффектами, связанными с активацией: бессонницей, возбуждением и тревогой. Хотя ни один из этих признаков не позволяет отличить биполярную депрессию от униполярной наверняка. Важно быть внимательным и помнить о том, что состояние, выглядящее как униполярная депрессия, может оказаться депрессией при расстройстве биполярного спектра, если провести более тщательное обследование и проконтролировать ответ на лечение.

Прогрессируют ли расстройства настроения?

Один из главных неразрешенных вопросов, касающихся естественной динамики депрессивных заболеваний, — это вопрос о том, прогрессируют ли они (рис. 6.23 и 6.24). Некоторые эксперты считают, что среди лиц, обращающихся за помощью к специалистам в области психического здоровья, число пациентов с заболеваниями биполярного спектра возрастает, в отличие

Рис. 6.22. Симптомы биполярной депрессии. Несмотря на то что все симптомы большого депрессивного эпизода могут возникать как при монополярной, так и при биполярной депрессии, некоторые симптомы все же чаще наблюдаются при биполярной депрессии. Они (с большей или меньшей долей диагностической достоверности) позволяют предполагать наличие расстройства биполярного спектра. Эти симптомы включают увеличение продолжительности сна, переедание, сопутствующую тревогу, психомоторную заторможенность, лабильность настроения в рамках эпизодов, психотические симптомы и суицидальные мысли

от числа пациентов с униполярными расстройствами, особенно по сравнению с несколькими последними десятилетиями. Это лишь результат изменения диагностических критериев или униполярная депрессия прогрессирует в биполярную (см. рис. 6.23)? Данный вопрос логическим образом порождает еще один: может ли продолжительное и широко распространенное недостаточное лечение униполярной депрессии (допускающее сохранение резидуальных симптомов, а также развитие обострений и рецидивов) приводить сначала к учащению рекуррентных эпизодов большой депрессии, затем к неудовлетворительному восстановлению между эпизодами, прогрессированию в состояние биполярного спектра и, наконец, к терапевтической резистентности (см. рис. 6.23)? Многие терапевтически резистентные расстройства настроения, встречающиеся в психиатрической практике, несут в себе элементы расстройств биполярного спектра, которые можно идентифицировать. Подобные состояния требуют добавления других препаратов к антидепрессантам или даже назначения стабилизаторов настроения и атипичных антипсихотиков вместо антидепрессантов. Также существует опасная вероятность прогрессирования заболевания и у пациентов с уже установленным диагнозом биполярного расстройства, особенно, при отсутствии адекватного лечения. Так, отдельные маниакальные и депрессивные эпизоды могут прогрессировать до смешанных и дисфорических и в конечном итоге переходить к быстрой цикличности, нестабильности и терапевтической резистентности (см. рис. 6.24). Существует мнение, что выявление и последующее лечение как униполярных, так и биполярных депрессий, приводящее к длительной ремиссии всех симптомов, может предотвратить это прогрессирование. Данная гипотеза не доказана, однако в настоящее время она является основной. А тем временем клиницисты вынуждены решать дилемму: какое из двух зол лучше — «недолечить», оставаясь консервативным в диагностике расстройства биполярного спектра, или же «перелечить», преувеличив диагноз и назначив избыточное лечение симптомов в надежде на то, что это предотвратит прогрессирование заболевания.

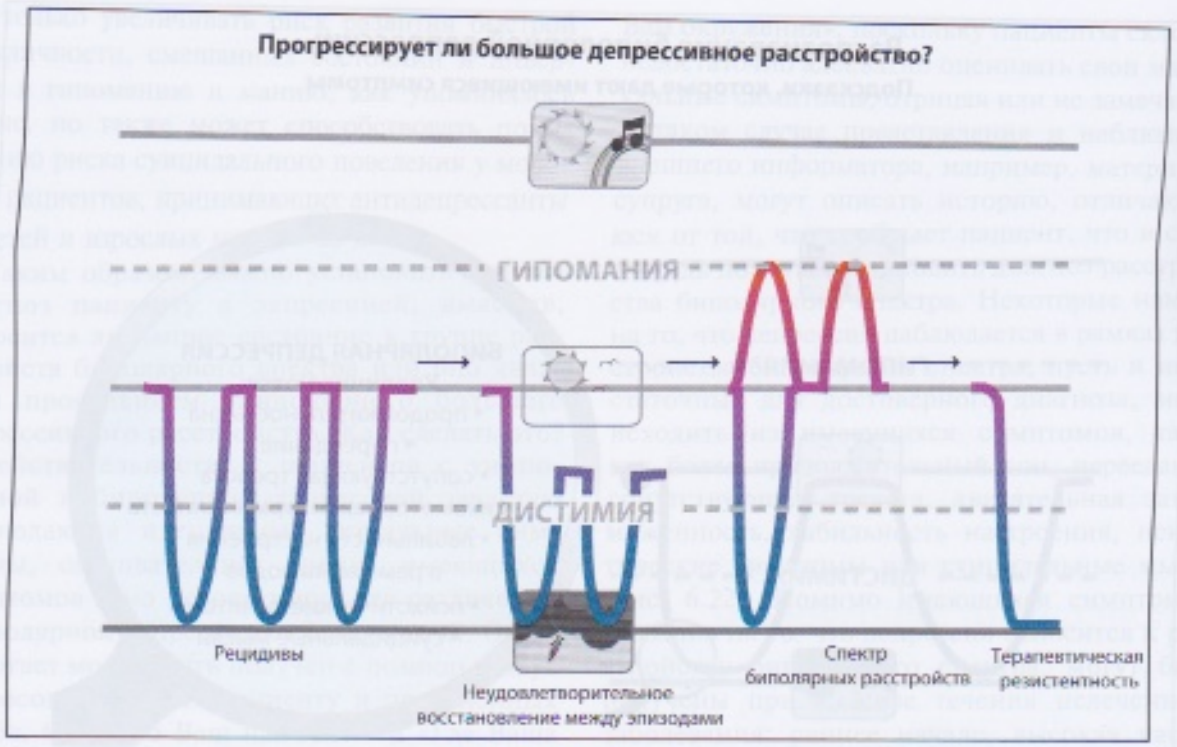


Рис. 6.23. Прогрессирует ли большое депрессивное расстройство? На сегодняшний день вопрос о том, прогрессируют ли расстройства настроения, остается без ответа. Как известно, при недостаточном лечении униполярной депрессии возможно сохранение резидуальных симптомов, а также развитие обострений. Приводит ли это к прогрессирующему ухудшению течения заболевания, проявляющемуся частыми рецидивами и неудовлетворительным восстановлением между эпизодами? Может ли в последующем состояние прогрессировать до спектра биполярных расстройств и в конечном счете доходить до терапевтической резистентности?

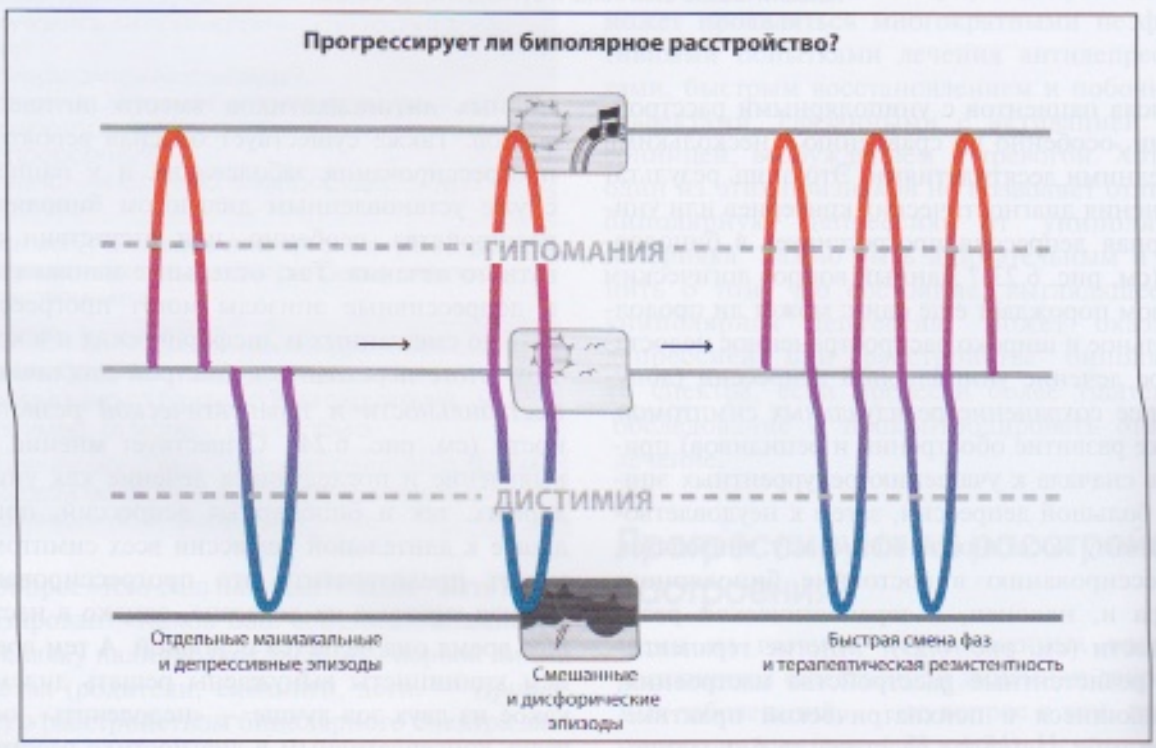


Рис. 6.24. Прогрессирует ли биполярное расстройство? Существуют определенные опасения относительно того, что недостаточное лечение отдельных маниакальных и депрессивных эпизодов может приводить сначала к прогрессированию до смешанных и дисфорических эпизодов, а в дальнейшем — к быстрой смене фаз и терапевтической резистентности

Нейромедиаторы и нейронные контуры при расстройствах настроения

Причастность трех основных нейромедиаторов к патофизиологическим механизмам расстройств настроения и их лечению известна уже давно. Это норадреналин, дофамин и серотонин, которые образуют так называемые моноаминовые нейротрансмиттерные системы. Три этих нейромедиатора зачастую действуют согласованно. Считается, что многие симптомы расстройств настроения связаны с нарушенным функционированием различных сочетаний этих трех систем. Фактически все известные лекарственные препараты, применяемые при лечении расстройств настроения, воздействуют на одну или несколько этих трех систем.

Дофаминовая система подробно обсуждалась в главе 4 и была проиллюстрирована на рис. 4.5–4.11. Серотониновая система рассматривалась в главе 5 и была проиллюстрирована на рис. 5.13, 5.14, 5.25 и 5.27. Здесь же читатель познакомится с норадреналиновой системой, также будут продемонстрированы некоторые взаимодействия этих трех моноаминовых нейротрансмиттерных систем.

Норадренергические нейроны

В качестве своего нейромедиатора норадренергический нейрон использует норадреналин (норэпинефрин). Он синтезируется из тирозина, аминокислоты-предшественника, поступающей в нервную систему из крови посредством активного транспорта (рис. 6.25). Оказавшись внутри нейрона, тирозин подвергается последовательному воздействию трех ферментов. Первый, тирозингидроксилаза, является скорость-лимитирующим ферментом, играющим важнейшую роль в регуляции синтеза норадрена-

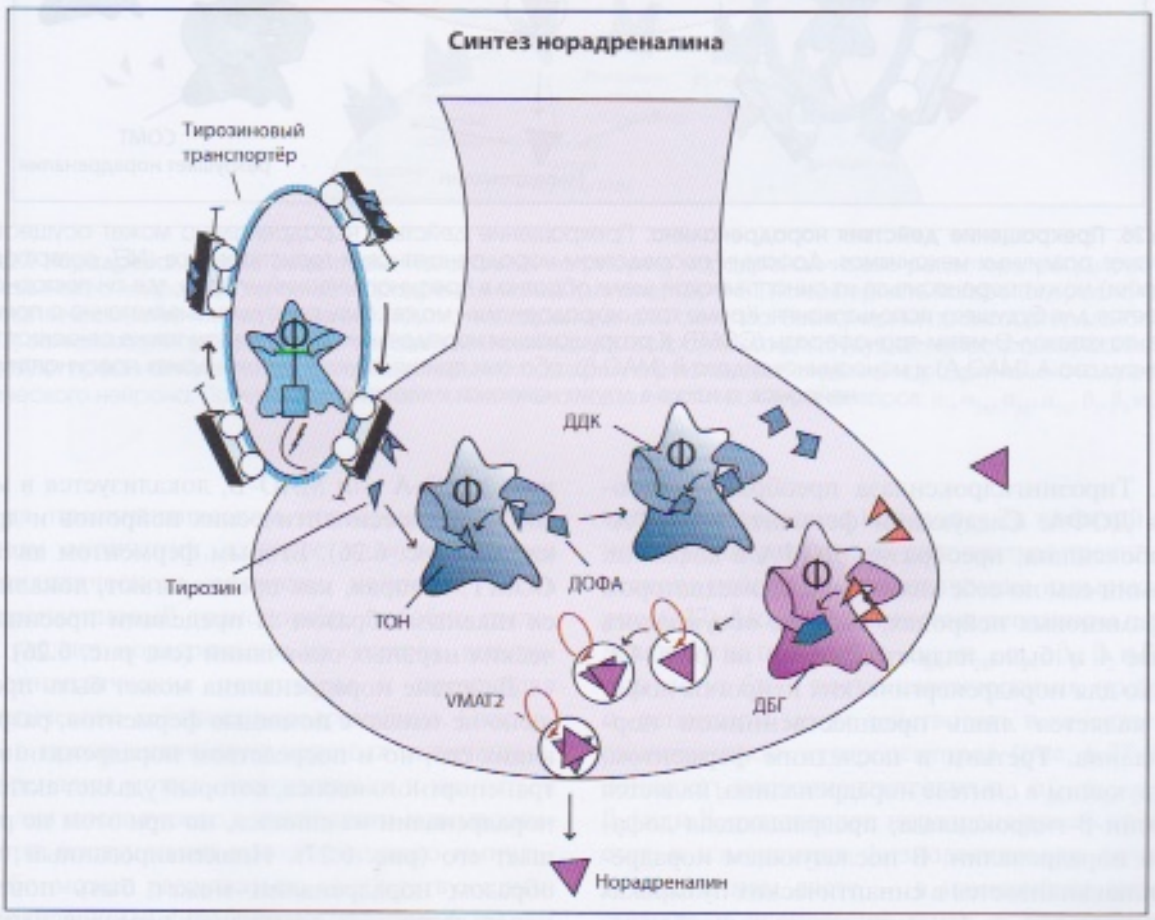


Рис. 6.25. Синтез норадреналина. Тирозин — предшественник норадреналина, он захватывается нервными окончаниями норадренергических нейронов с помощью тирозинового транспортёра и превращается в ДОФА (диоксифенилаланин) под действием фермента тирозингидроксилазы (ТОН). Затем ДОФА превращается в дофамин под действием фермента ДОФА-декарбоксилазы (ДДК). В итоге дофамин трансформируется в норадреналин с помощью дофамин-β-гидроксилазы (ДБГ). После синтеза норадреналин переносится в синаптические пузырьки с помощью везикулярного транспортёра моноаминов (VMAT2) и хранится там до момента своего высвобождения в синапс в ходе нейротрансмиссии

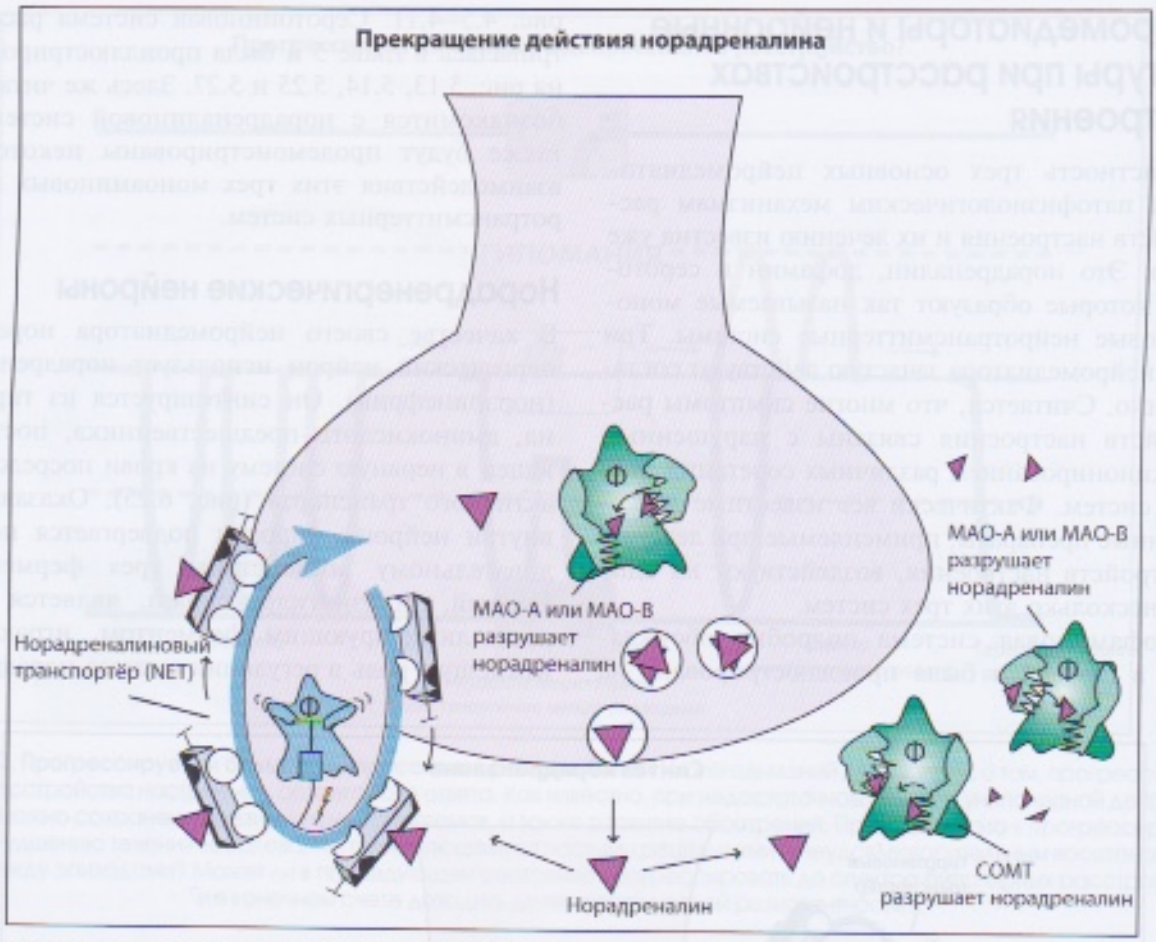


Рис. 6.26. Прекращение действия норадреналина. Прекращение действия норадреналина может осуществляться за счет различных механизмов. Дофамин посредством норадреналиновых транспортёров (NET, norepinephrine transporter) может переноситься из синаптической щели обратно в пресинаптический нейрон, где он повторно упаковывается для будущего использования. Кроме того, норадреналин может быть разрушен внеклеточно с помощью фермента катехол-О-метил-трансферазы (COMT). К разрушающим норадреналин ферментам также относятся моноаминоксидаза А (МАО-А) и моноаминоксидаза В (МАО-В), оба они присутствуют в митохондриях пресинаптических нейронов, а также в других нейронах и клетках глии

лина. Тирозингидроксилаза преобразует тирозин в ДОФА. Следующий фермент — ДОФА-декарбоксилаза, преобразует ДОФА в дофамин. Дофамин сам по себе является нейромедиатором в дофаминовых нейронах, что уже обсуждалось в главе 4 и было иллюстрировано на рис. 4.5. Однако для норадренергических нейронов дофамин является лишь предшественником норадреналина. Третьим и последним ферментом, участвующим в синтезе норадреналина, является дофамин-β-гидроксилаза, превращающая дофамин в норадреналин. В последующем норадреналин накапливается в синаптических пузырьках и хранится там до момента своего высвобождения за счет нервного импульса (см. рис. 6.25).

Действие норадреналина прекращается за счет двух основных разрушающих или катаболических ферментов, которые превращают норадреналин в неактивные метаболиты. Первый из них, МАО-А или МАО-В, локализуется в митохондриях пресинаптических нейронов и других клеток (рис. 6.26). Вторым ферментом является COMT, которая, как предполагают, локализуется главным образом за пределами пресинаптических нервных окончаний (см. рис. 6.26).

Действие норадреналина может быть прекращено не только с помощью ферментов, разрушающих его, но и посредством норадреналинового транспортного насоса, который удаляет активный норадреналин из синапса, но при этом не разрушает его (рис. 6.27). Инактивированный таким образом норадреналин может быть повторно использован при следующей передаче нервного импульса. Транспортный насос, прекращающий синаптическое действие норадреналина, называют норадреналиновым транспортёром (NET, norepinephrine transporter), а иногда насосом обратного захвата норадреналина. Он располо-

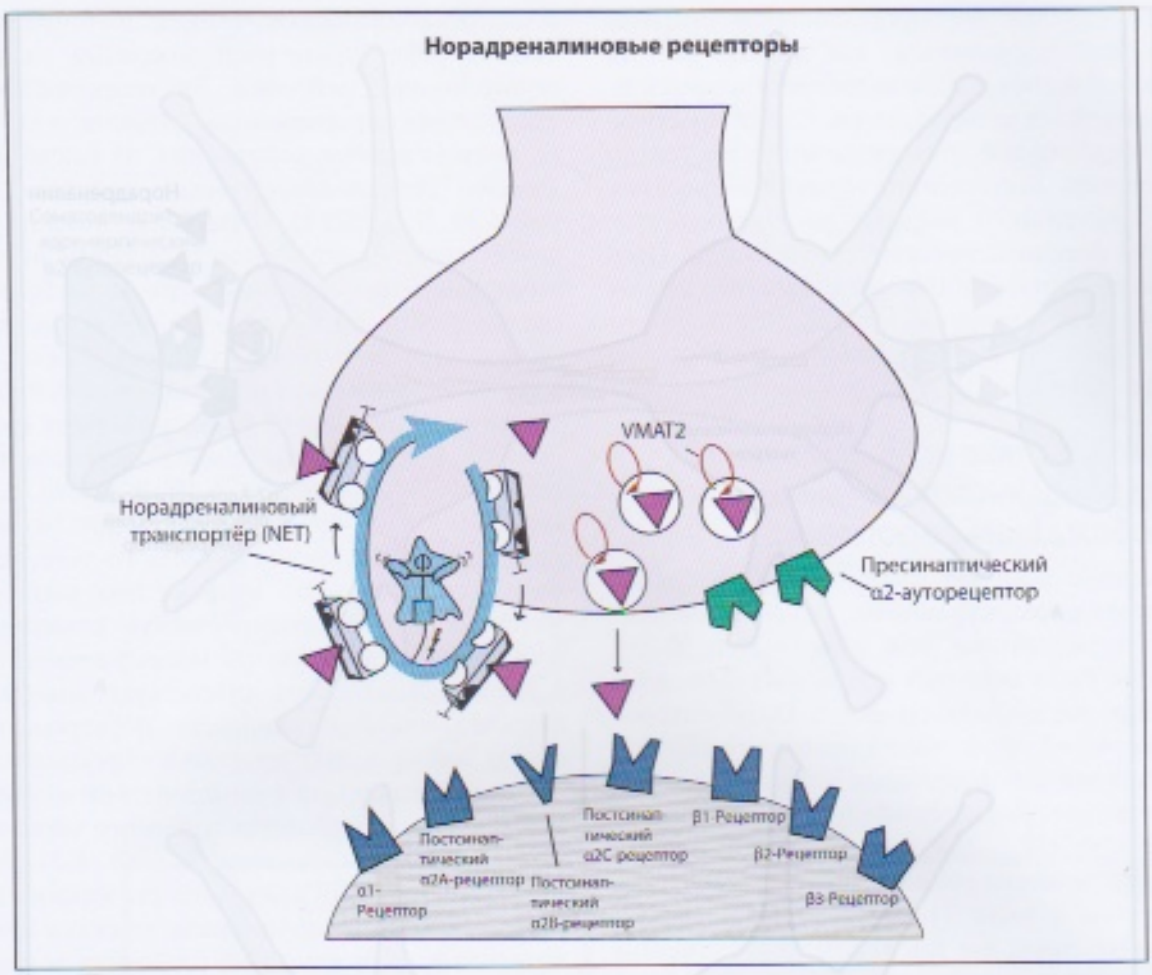


Рис. 6.27. Норадреналиновые рецепторы. Показанные на рисунке норадреналиновые рецепторы регулируют норадреналиновую нейротрансмиссию. Норадреналиновый транспортёр (NET, norepinephrine transporter), располагаясь пресинаптически, отвечает за удаление избытка норадреналина из синапса. Везикулярный транспортёр моноаминов (VMAT2) захватывает норадреналин в синаптические пузырьки, сохраняя его для будущей нейротрансмиссии. Также существуют пресинаптические α_2-ауторецепторы, которые регулируют высвобождение норадреналина из пресинаптического нейрона. Помимо этого, имеется несколько постсинаптических рецепторов: α_1, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2 и β_3

жен на пресинаптическом норадренергическом нервном окончании, которое является частью пресинаптического аппарата нейрона. Здесь норадреналиновый транспортёр, подобно пылесосу, удаляет норадреналин из синапса, выключая синаптические рецепторы и прекращая синаптические действия норадреналина. Оказавшись в пресинаптических нервных окончаниях, норадреналин может накапливаться и храниться в них для последующего повторного использования при поступлении нового нервного импульса либо может разрушаться соответствующими катаболическими ферментами (см. рис. 6.26).

Норадренергический нейрон регулируется множеством норадреналиновых рецепторов (см. рис. 6.27). Норадреналиновый транспортёр относится к тому же типу рецепторов, что и везикулярный транспортёр моноаминов (VMAT2, vesicular monoamine transporter 2), который переносит норадреналин из цитоплазмы пресинаптического нейрона в синаптические пузырьки (см. рис. 6.27). Норадреналиновые рецепторы подразделяются на подтипы α_1, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2 и β_3. Все они могут быть постсинаптическими, но только α_2-рецепторы могут действовать в качестве пресинаптических ауторецепторов (рис. 6.27–6.29). Занятость постсинаптических α_1, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2, или β_3-рецепторов норадреналином проявляется в изменениях физиологических функций, а в конечном счете — в изменениях передачи сигнала и экспрессии генов в постсинаптическом нейроне (см. рис. 6.27).

Пресинаптические α_2-рецепторы регулируют высвобождение норадреналина, поэтому их называют *ауторецепторами* (см. рис. 6.27 и 6.28). Они расположены на окончании (терминали)

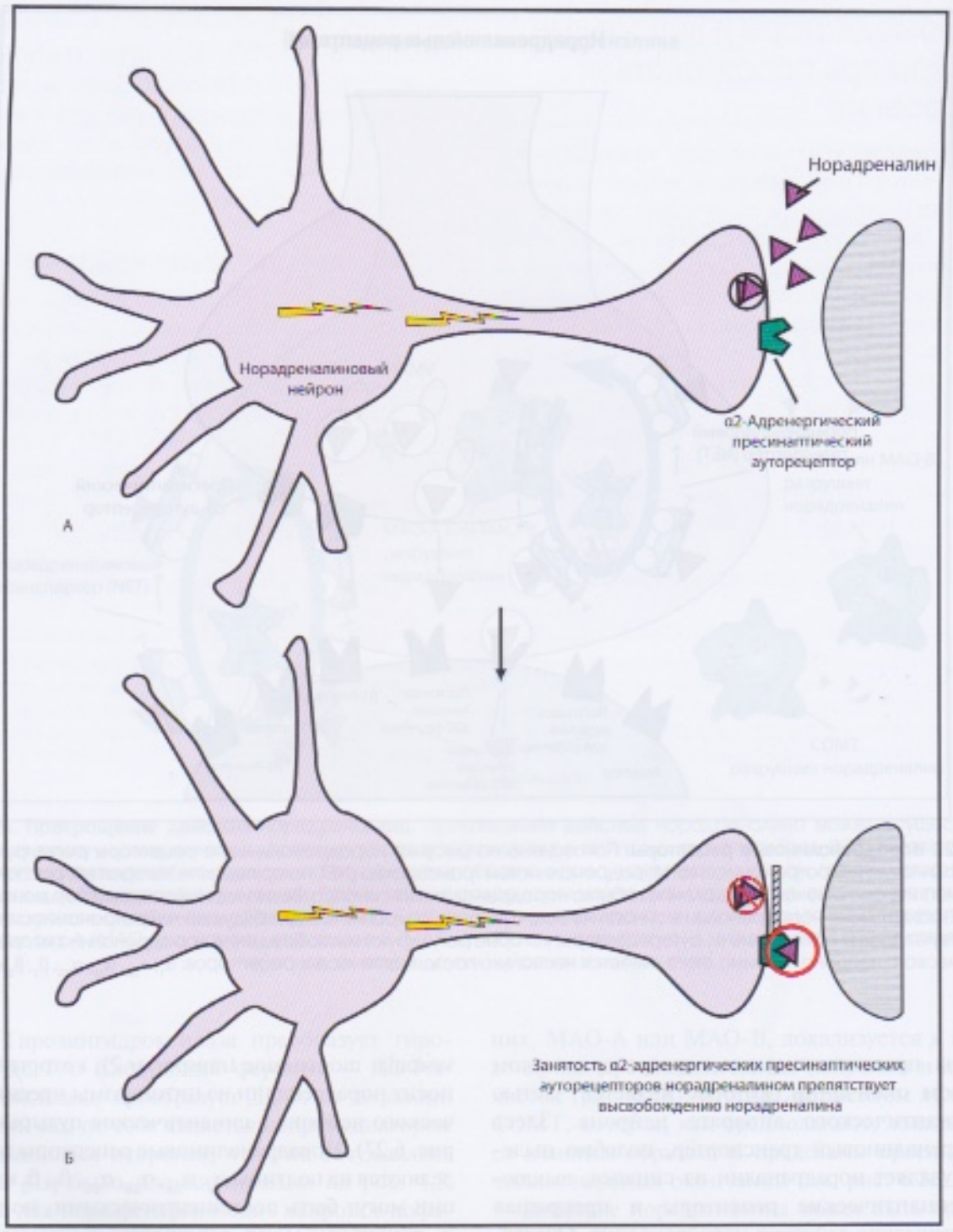


Рис. 6.28. α_2-Рецепторы, расположенные на окончании аксона. Показанные на рисунке пресинаптические адренергические α_2-ауторецепторы расположены на окончании аксона норадреналинового нейрона. Эти ауторецепторы являются своего рода «диспетчерами» для норадреналина. Когда они не связаны с норадреналином, молекулярные ворота открыты, что позволяет норадреналину высвобождаться (А). Однако, когда норадреналин связывается с этими рецепторами-«диспетчерами», они закрывают молекулярные ворота и высвобождение норадреналина невозможно (Б)

аксона (терминальные α_2-рецепторы, рис. 6.27 и 6.28), а также на теле клетки (соме) и около дендритов (*соматодендритные* α_2-рецепторы, рис. 6.29). Важны как терминальные, так и соматодендритные пресинаптические α_2-рецепторы, поскольку и те, и другие являются ауторецепторами. При взаимодействии норадреналина с пресинаптическими α_2-рецепторами дальнейшее его высвобождение прекращается (см. рис. 6.27 и 6.28). Таким образом, пресинаптиче-

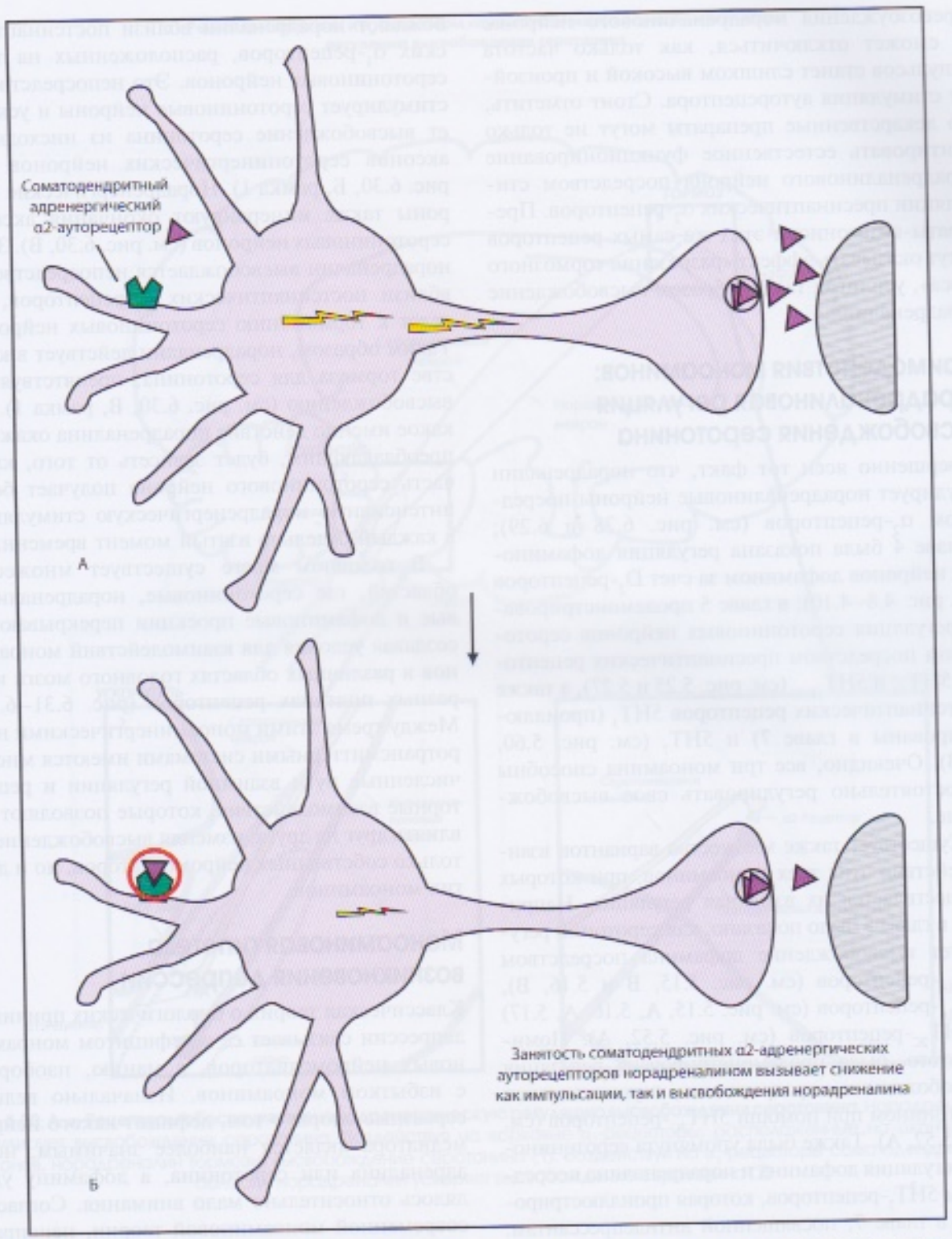


Рис. 6.29. Соматодендритные α_2-рецепторы. Пресинаптические α_2-адренергические ауторецепторы располагаются также в соматодендритной области норадреналинового нейрона, как показано на рисунке. Когда норадреналин связывается с этими α_2-рецепторами, поток нервных импульсов в норадреналиновом нейроне перекрывается (уменьшение количества молний в нейроне на нижнем изображении), что ведет к прекращению дальнейшего высвобождения норадреналина

ческие α_2-ауторецепторы оказывают тормозное влияние на норадреналиновый нейрон, а также являются источником так называемого регулирующего сигнала отрицательной обратной связи. Стимуляция данного рецептора (то есть «нажатие на педаль тормоза») прекращает возбуждение нервной клетки. Можно предположить, что это физиологический способ предотвращения

перевозбуждения норадреналинового нейрона: он сможет отключиться, как только частота импульсов станет слишком высокой и произойдет стимуляция ауторецептора. Стоит отметить, что лекарственные препараты могут не только имитировать естественное функционирование норадреналинового нейрона посредством стимуляции пресинаптических α_2-рецепторов. Препараты-антагонисты этих же самых рецепторов могут оказывать эффект «разрезания тормозного троса», усиливая таким образом высвобождение норадреналина.

Взаимодействия моноаминов: норадреналиновая регуляция высвобождения серотонина

Совершенно ясен тот факт, что норадреналин регулирует норадреналиновые нейроны посредством α_2-рецепторов (см. рис. 6.28 и 6.29); в главе 4 была показана регуляция дофаминовых нейронов дофамином за счет D_2-рецепторов (см. рис. 4.8–4.10); в главе 5 продемонстрирована регуляция серотониновых нейронов серотонином посредством пресинаптических рецепторов $5HT_{1A}$ и $5HT_{1B/D}$ (см. рис. 5.25 и 5.27), а также постсинаптических рецепторов $5HT_3$ (проиллюстрированы в главе 7) и $5HT_7$ (см. рис. 5.60, А–В). Очевидно, все три моноамина способны самостоятельно регулировать свое высвобождение.

Существует также множество вариантов взаимодействия этих трех моноаминов, при которых осуществляется их взаимная регуляция. Например, в главе 5 было показано, как серотонин регулирует высвобождение дофамина посредством $5HT_{1A}$-рецепторов (см. рис. 5.15, В и 5.16, В), $5HT_{2A}$-рецепторов (см. рис. 5.15, А, 5.16, А, 5.17) и $5HT_{2C}$-рецепторов (см. рис. 5.52, А). Помимо этого, была продемонстрирована регуляция высвобождения норадреналина, осуществляемая серотонином при помощи $5HT_{2C}$-рецепторов (см. рис. 5.52, А). Также была упомянута серотониновая регуляция дофамина и норадреналина посредством $5HT_3$-рецепторов, которая проиллюстрирована в главе 7, посвященной антидепрессантам.

Теперь рассмотрим, как норадреналин реципрокно регулирует серотониновые нейроны посредством α_1- и α_2-рецепторов (рис. 6.30, А–В): α_1-рецепторы ускоряют высвобождение серотонина (см. рис. 6.30, Б), а α_2-рецепторы тормозят его (см. рис. 6.30, В). Норадреналиновые нейроны голубого пятна преодолевают небольшое расстояние до ядер шва среднего мозга (см. рис. 6.30, Б, рамка 2), где высвобождают норадреналин вблизи постсинаптических α_1-рецепторов, расположенных на телах серотониновых нейронов. Это непосредственно стимулирует серотониновые нейроны и ускоряет высвобождение серотонина из нисходящих аксонов серотонинергических нейронов (см. рис. 6.30, Б, рамка 1). Норадренергические нейроны также иннервируют окончания аксонов серотониновых нейронов (см. рис. 6.30, В). Здесь норадреналин высвобождается непосредственно вблизи постсинаптических α_2-рецепторов, что ведет к торможению серотониновых нейронов. Таким образом, норадреналин действует в качестве тормоза для серотонина, препятствуя его высвобождению (см. рис. 6.30, В, рамка 1). То, какое именно действие норадреналина окажется преобладающим, будет зависеть от того, какая часть серотонинового нейрона получает более интенсивную норадренергическую стимуляцию в каждый отдельно взятый момент времени.

В головном мозге существует множество областей, где серотониновые, норадреналиновые и дофаминовые проекции перекрываются, создавая условия для взаимодействий моноаминов в различных областях головного мозга и на разных подтипах рецепторов (рис. 6.31–6.33). Между тремя этими моноаминергическими нейротрансмиттерными системами имеются многочисленные пути взаимной регуляции и рецепторные взаимодействия, которые позволяют им влиять друг на друга, изменяя высвобождение не только собственных нейромедиаторов, но и других моноаминов.

Моноаминовая гипотеза возникновения депрессии

Классическая теория о биологических причинах депрессии связывает ее с дефицитом моноаминовых нейромедиаторов, а манию, наоборот, с избытком моноаминов. Изначально велись серьезные споры о том, дефицит какого нейромедиатора является наиболее значимым, норадреналина или серотонина, а дофамину уделялось относительно мало внимания. Согласно современной моноаминовой теории, неисправным может оказаться функционирование моноаминергической нейротрансмиттерной системы всех трех моноаминов (норадреналина, серотонина и дофамина) в целом — в различных нейронных контурах головного мозга, с вовлечением различных нейромедиаторов в зависимости от профиля симптомов пациента.

Первоначальная версия моноаминовой теории депрессии была слишком упрощенной. Она

α1-Рецепторы ядер шва и α_2-рецепторы коры обеспечивают норадренергическую регуляцию высвобождения серотонина

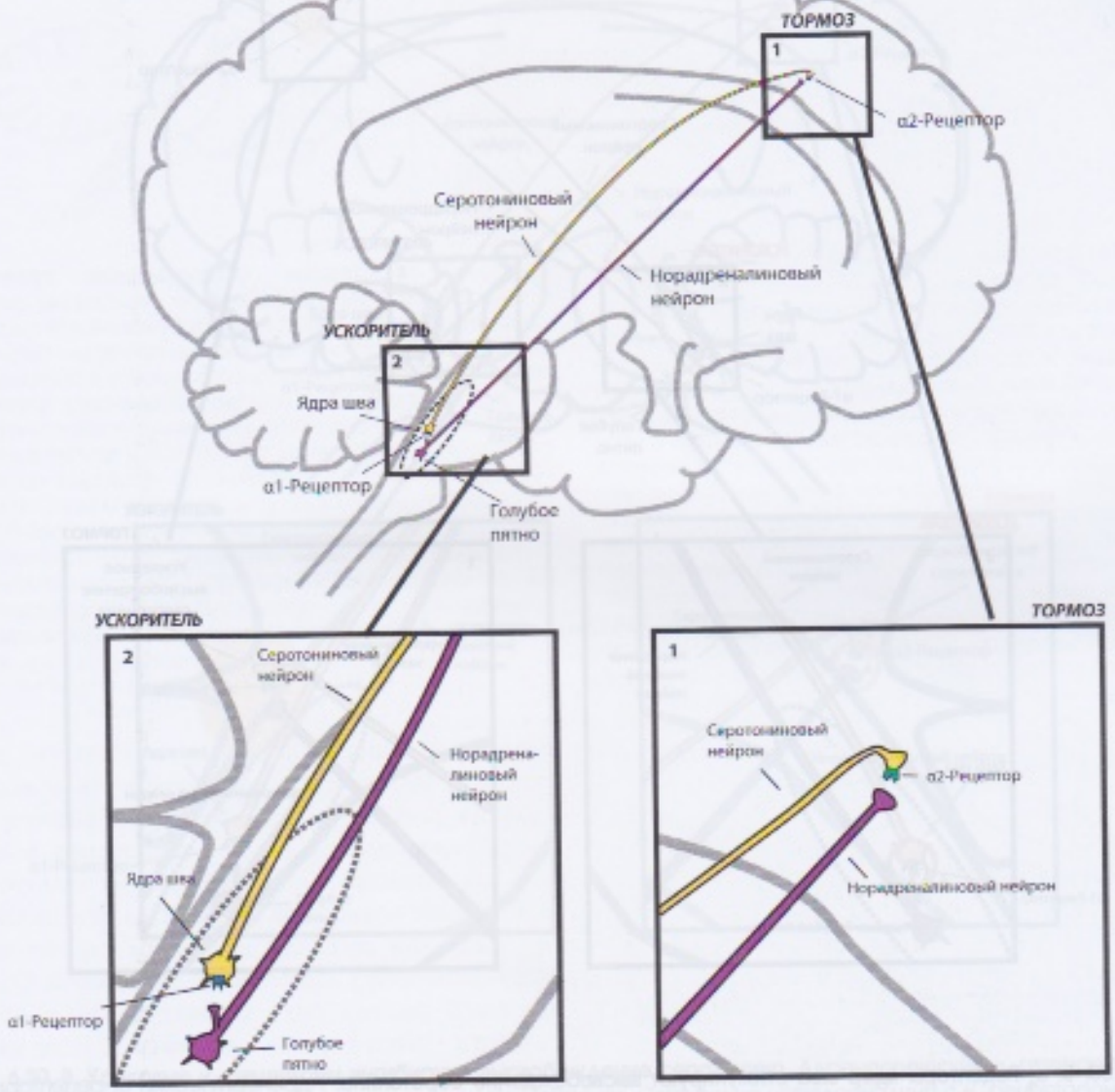


Рис. 6.30, А. α-Рецепторы обеспечивают норадренергическую регуляцию высвобождения серотонина. Норадреналин регулирует высвобождение серотонина. Воздействуя на корковые α_2-рецепторы, расположенные на окончаниях аксонов, норадреналин тормозит высвобождение серотонина (1). Воздействуя на α_1-рецепторы соматодендритной области, норадреналин ускоряет высвобождение серотонина (2)

основывалась на наблюдениях, свидетельствующих о том, что некоторые препараты, истощающие запасы моноаминовых нейромедиаторов, могли вызвать депрессию, а все эффективные антидепрессанты увеличивали концентрацию одного или нескольких моноаминов. Таким образом, идея заключалась в том, что нормальное количество моноаминовых нейромедиаторов (рис. 6.34, А) каким-то образом истощается, возможно, вследствие неизвестного болезненного процесса, стресса или приема лекарственных препаратов (см. рис. 6.34, Б), что, в свою очередь, приводит к развитию симптомов депрессии.

Прямых доказательств моноаминовой гипотезы пока по-прежнему недостаточно. Значи-

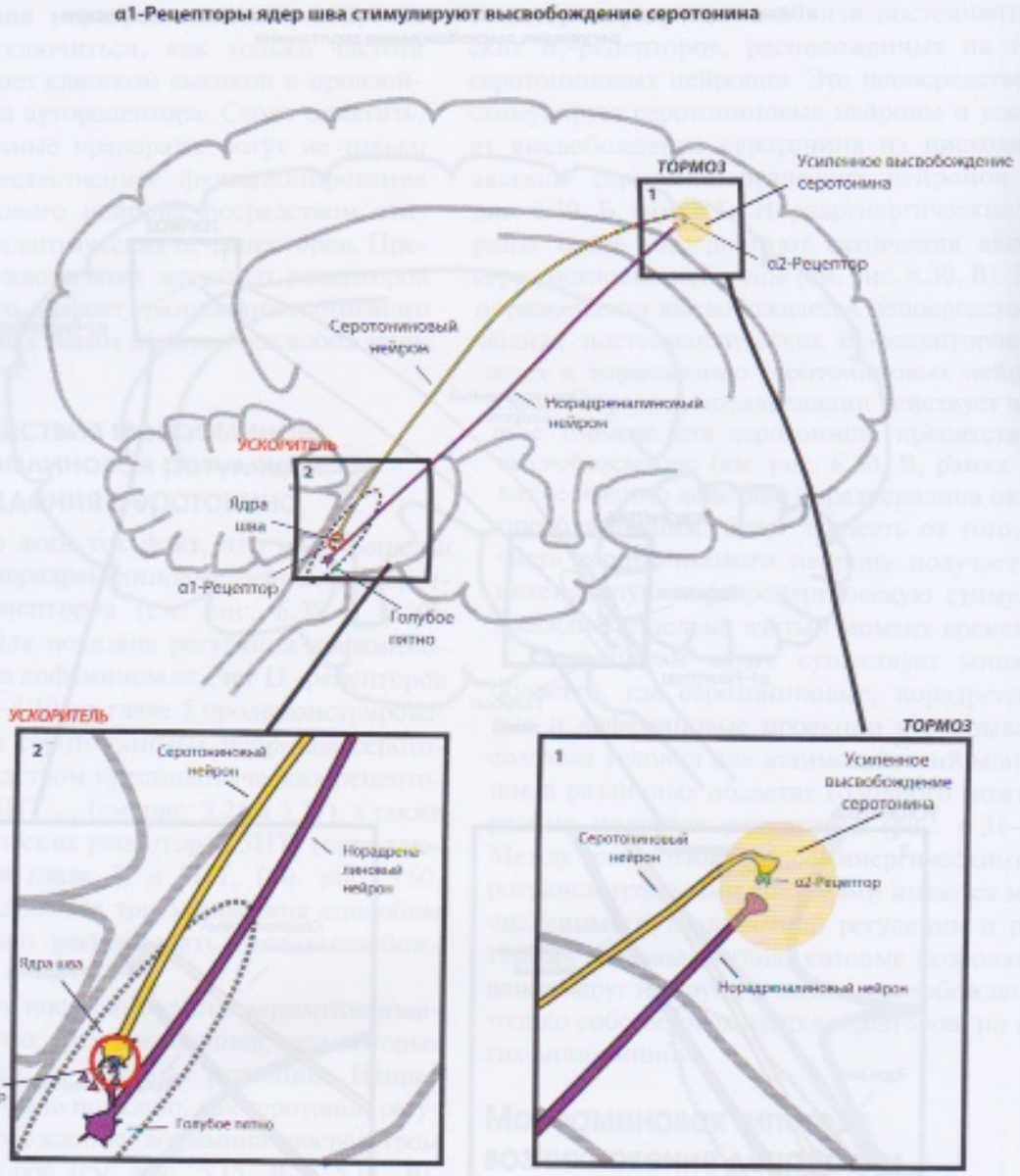


Рис. 6.30, Б. α_1-Рецепторы ядер шва стимулируют высвобождение серотонина. Адренергические α_1-рецепторы расположены в соматодендритных областях серотониновых нейронов. Когда эти рецепторы не заняты норадреналином, из серотонинового нейрона высвобождается некоторое количество серотонина. Однако, когда норадреналин связывается с α_1-рецептором (2), происходит стимуляция серотонинового нейрона и высвобождение серотонина усиливается (1)

тельные усилия были предприняты для выявления предполагаемого дефицита моноаминовых нейромедиаторов при депрессии и их избытка при мании, особенно в 1960–1970-е годы. К сожалению, на сегодняшний день эти попытки дали неоднозначные и порой сбивающие с толку результаты, что служит поводом для дальнейшего поиска лучших объяснений потенциальной связи между моноаминами и расстройствами настроения.

Гипотеза моноаминовых рецепторов и экспрессии генов

В связи с перечисленными и другими трудностями, связанными с моноаминовой гипотезой, внимание исследователей этиологии расстройств настроения переключилось с самих моноаминовых нейромедиаторов на их рецепторы и вызываемые этими рецепторами последующие молекулярные события, в том числе регуляцию

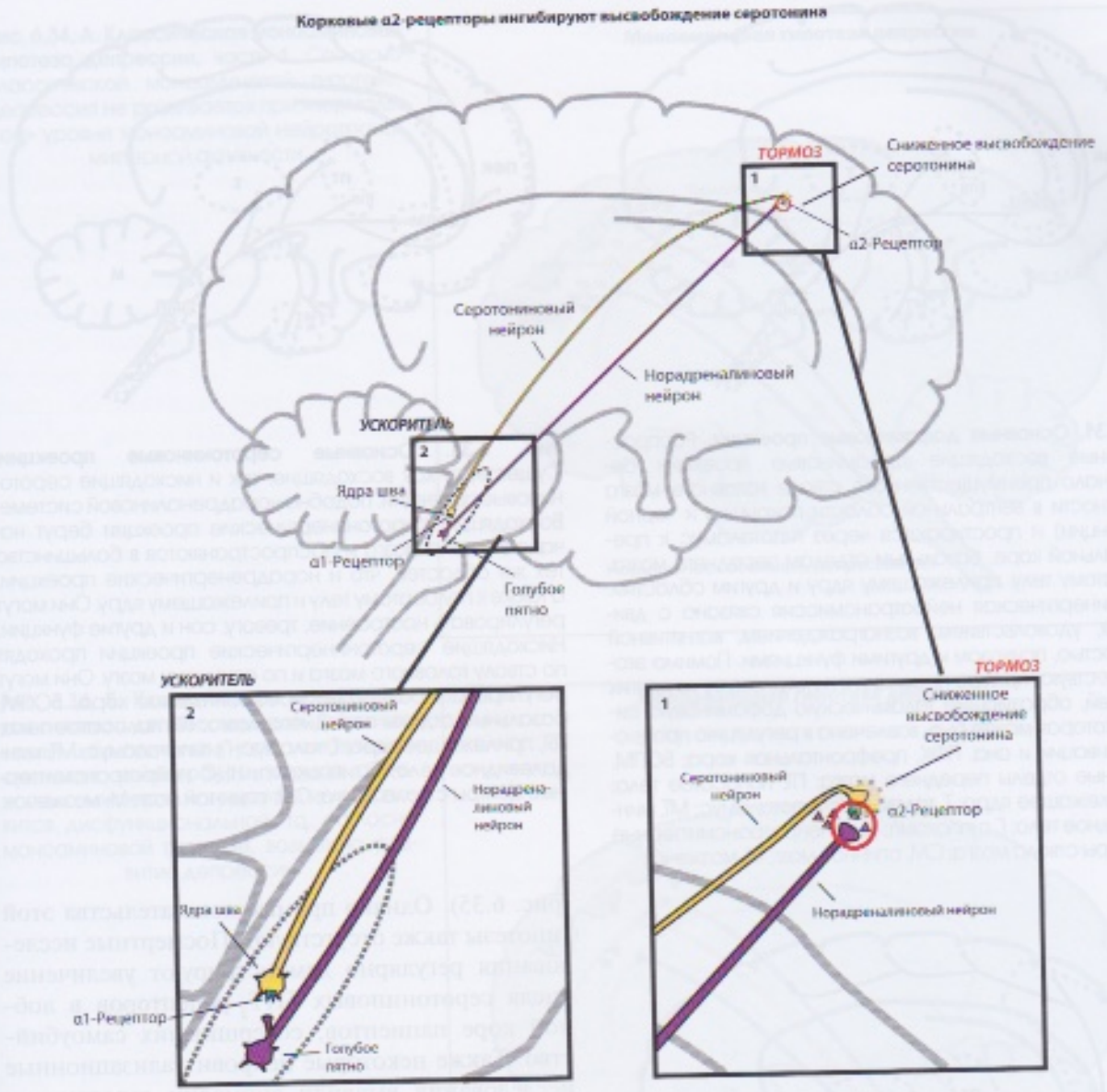


Рис. 6.30, В. Корковые α_2-рецепторы ингибируют высвобождение серотонина. Адренергические α_2-гетерорецепторы расположены на окончаниях аксонов серотониновых нейронов. Связывание норадреналина с α_2-рецептором предотвращает высвобождение серотонина (1)

экспрессии генов. Также внимание было обращено на роль факторов роста. Существенный интерес исследователей вызывает также влияние генетических и средовых факторов на регулируемые моноаминами нейронные контуры головного мозга. Особенно интересно то, что происходит, когда эпигенетические изменения, развивающиеся вследствие стрессовых переживаний, сочетаются с наследованием различных генов риска, делающих индивида уязвимым по отношению к таким средовым стрессорам.

Согласно гипотезе нейротрансмиттерных рецепторов, аномалии в моноаминовых рецепторах приводят к депрессии (рис. 6.35). Таким образом, если центральной темой моноаминовой гипотезы депрессии является истощение моноаминовых нейромедиаторов (см. рис. 6.34, Б), то гипотеза нейротрансмиттерных рецепторов развивает эту тему дальше: истощение нейромедиатора приводит к компенсаторной up-регуляции, то есть к увеличению количества постсинаптических нейротрансмиттерных рецепторов

Рис. 6.31. Основные дофаминовые проекции. Распространенные восходящие дофаминовые проекции берут начало преимущественно в стволе головного мозга (в частности в вентральной области покрышки и черной субстанции) и простираются через гипоталамус к префронтальной коре, базальным отделам переднего мозга, полосатому телу, прилежащему ядру и другим областям. Дофаминергическая нейротрансмиссия связана с движением, удовольствием, вознаграждением, когнитивной активностью, психозом и другими функциями. Помимо этого, существуют прямые проекции к гипоталамусу из других областей, образующие таламическую дофаминовую систему, которая может быть вовлечена в регуляцию процессов активации и сна. ПФК, префронтальная кора; БОПМ, базальные отделы переднего мозга; ПТ, полосатое тело; ПЯ, прилежащее ядро; Т, таламус; Гт, гипоталамус; МТ, миндалевидное тело; Г, гиппокамп; НЦС нейротрансмиттерные центры ствола мозга; СМ, спинной мозг; М, мозжечок

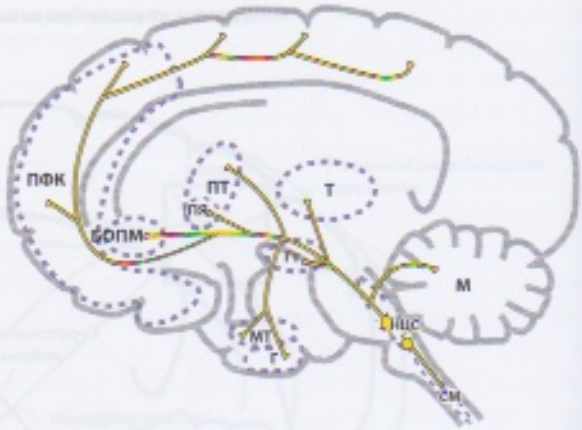


Рис. 6.33. Основные серотониновые проекции. Существуют как восходящие, так и нисходящие серотониновые проекции, подобно норадреналиновой системе. Восходящие серотонинергические проекции берут начало в стволе мозга и распространяются в большинство тех же областей, что и норадренергические проекции, а также к полосатому телу и прилежащему ядру. Они могут регулировать настроение, тревогу, сон и другие функции. Нисходящие серотонинергические проекции проходят по стволу головного мозга и по спинному мозгу. Они могут регулировать боль. ПФК, префронтальная кора; БОПМ, базальные отделы переднего мозга; ПТ, полосатое тело; ПЯ, прилежащее ядро; Т, таламус; Гт, гипоталамус; МТ, миндалевидное тело; Г, гиппокамп; НЦС нейротрансмиттерные центры ствола мозга; СМ, спинной мозг; М, мозжечок

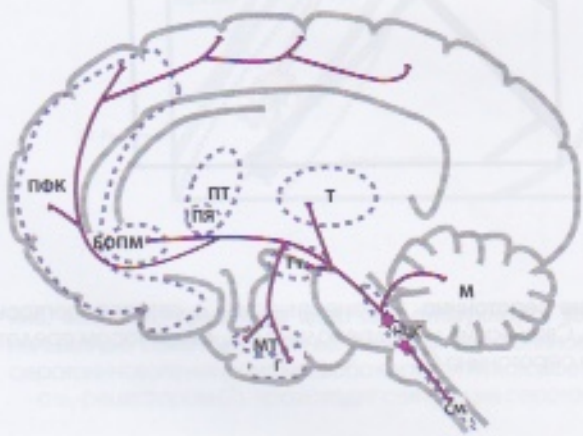


Рис. 6.32. Основные норадреналиновые проекции. Существуют как восходящие, так и нисходящие норадреналиновые проекции. Восходящие норадреналиновые проекции берут начало преимущественно в голубом пятне ствола мозга, распространяясь на множество областей мозга, как показано здесь. Они регулируют настроение, активацию, когнитивную активность и другие функции. Нисходящие норадреналиновые проекции проходят по спинному мозгу и регулируют болевые пути. ПФК, префронтальная кора; БОПМ, базальные отделы переднего мозга; ПТ, полосатое тело; ПЯ, прилежащее ядро; Т, таламус; Гт, гипоталамус; МТ, миндалевидное тело; Г, гиппокамп; НЦС нейротрансмиттерные центры ствола мозга; СМ, спинной мозг; М, мозжечок

(рис. 6.35). Однако прямые доказательства этой гипотезы также отсутствуют. Посмертные исследования регулярно демонстрируют увеличение числа серотониновых $5HT_2$-рецепторов в лобной коре пациентов, совершивших самоубийство. Также некоторые нейровизуализационные исследования выявили аномалии серотониновых рецепторов у пациентов с депрессией. Однако такой подход пока несостоятелен в определении достоверных и воспроизводимых молекулярных повреждений моноаминовых рецепторов при депрессии. Таким образом, на сегодняшний день не существует ясных и убедительных доказательств того, что причиной депрессии является дефицит моноаминов, то есть доказательств реального дефицита моноаминов. Аналогично нет ясных и убедительных доказательств того, что причиной депрессии являются аномалии моноаминовых рецепторов. Невзирая на очевидную упрощенность представления о расстройствах настроения с позиции моноаминовой гипотезы, она была очень ценной, поскольку сфокусировала внимание на трех моноаминовых нейротрансмиттерных системах: норадреналиновой, дофаминовой и серотониновой. Это привело к значительно

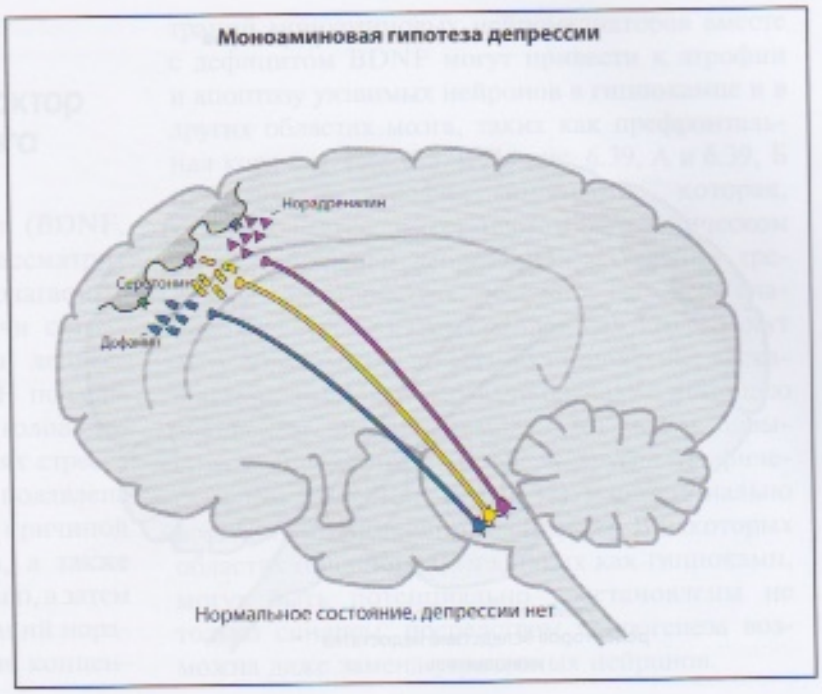


Рис. 6.34, А. Классическая моноаминовая гипотеза депрессии, часть 1. Согласно классической моноаминовой гипотезе, депрессия не развивается при «нормальном» уровне моноаминовой нейротрансмиттерной активности

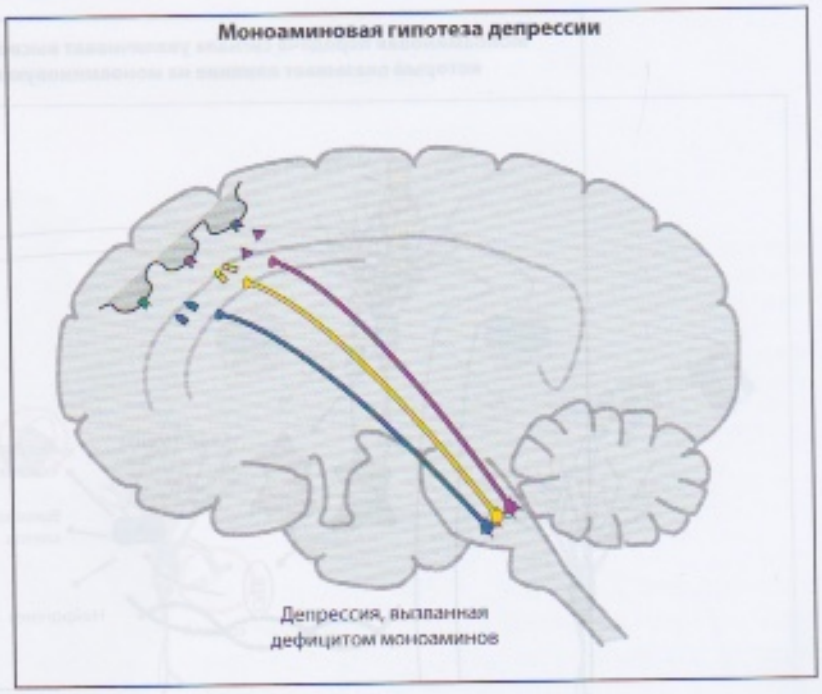


Рис. 6.34, Б. Классическая моноаминовая гипотеза депрессии, часть 2. Если по каким-либо причинам нормальная моноаминовая нейротрансмиттерная активность снижается, истощается или становится дисфункциональной, то, согласно моноаминовой гипотезе, возможно развитие депрессии

лучшему пониманию физиологических функций этих нейромедиаторов. Особенно это касается понимания различных механизмов, за счет которых все известные антидепрессанты усиливают нейротрансмиссию в одной или в нескольких моноаминовых нейротрансмиттерных системах. Также прояснились механизмы воздействия некоторых стабилизаторов настроения на моноаминовые системы. В настоящее время исследования направлены на изучение возможности неполноценной передачи нисходящего сигнала в моноаминовых нейротрансмиттерных системах, имеющей место в условиях нормального количества нейромедиаторов и рецепторов. Таким образом, предполагаемые молекулярные нарушения при депрессии могут заключаться в молекулярных событиях, происходящих дистальнее рецептора, в каскадной системе передачи сигнала и в экспрессии соответствующих генов (рис. 6.36). Различные молекулярные нарушения могут объяснять развитие мании и биполярного расстройства.

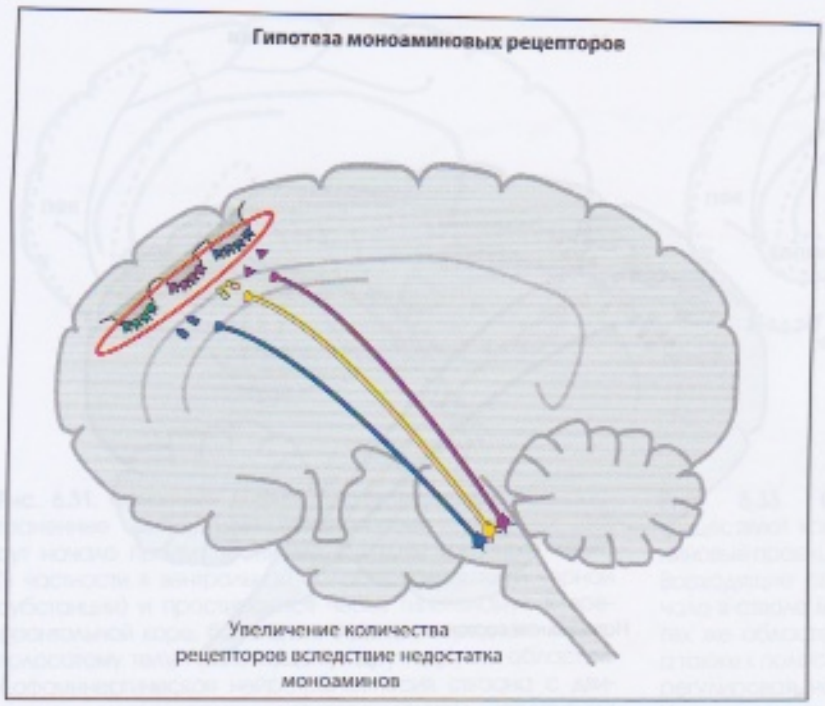


Рис. 6.35. Гипотеза моноаминовых рецепторов. Гипотеза моноаминовых рецепторов расширяет классическую моноаминовую гипотезу депрессии, предполагая, что недостаточная активность моноаминовых нейромедиаторов является причиной увеличения количества постсинаптических рецепторов моноаминовых нейромедиаторов (up-регуляция), что, в конечном итоге, приводит к развитию депрессии

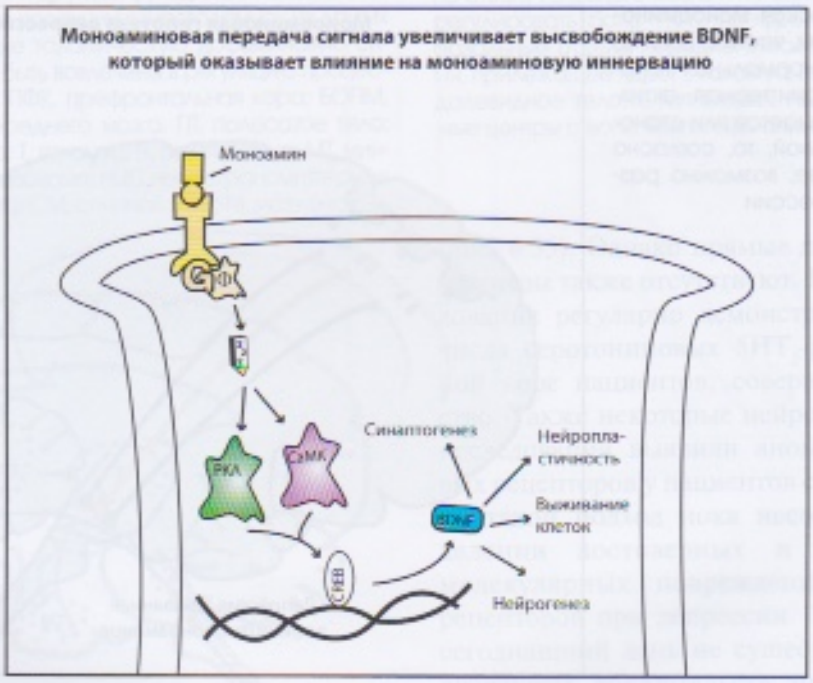


Рис. 6.36. Моноаминовая передача сигнала и высвобождение нейротрофического фактора мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor). Согласно нейротрофической гипотезе депрессии, снижение синтеза белков, задействованных в процессах нейрогенеза и синаптической пластичности может приводить к развитию депрессии. BDNF способствует росту и развитию незрелых нейронов (в том числе моноаминергических), увеличивает выживаемость взрослых нейронов и усиливает их функционирование, а также помогает сохранять синаптические связи. Поскольку BDNF оказывает значительное влияние на выживаемость нейронов, снижение его концентрации может способствовать развитию клеточной атрофии. В некоторых случаях низкая концентрация BDNF может приводить даже к утрате клеток. Моноамины могут повышать доступность BDNF, инициируя каскады передачи сигнала, которые приводят к его высвобождению. Таким образом, если концентрация моноаминов низкая, то, соответственно, и концентрация BDNF может снижаться. CaMK — кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа; CREB — транскрипционный фактор (cAMP response element-binding protein, белок, связывающийся с цАМФ-зависимым элементом); PKA — протеинкиназа А

Стресс и депрессия

Стресс, нейротрофический фактор мозга и атрофия головного мозга при депрессии

Ген нейротрофического фактора мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) рассматривается в качестве одного из предполагаемых участков возможного дефекта передачи сигнала от моноаминовых рецепторов при депрессии (рис. 6.36–6.38). В норме BDNF поддерживает жизнеспособность нейронов головного мозга (см. рис. 6.37), однако в условиях стресса экспрессия гена BDNF может быть подавлена (см. рис. 6.38). Стресс может служить причиной снижения концентрации серотонина, а также приводить сначала к острому повышению, а затем к хроническому истощению концентраций норадреналина и дофамина. Эти изменения концентраций моноаминовых нейромедиаторов вместе с дефицитом BDNF могут привести к атрофии и апоптозу уязвимых нейронов в гиппокампе и в других областях мозга, таких как префронтальная кора (см. рис. 6.37). На рис. 6.39, А и 6.39, Б представлена атрофия гиппокампа, которая, как сообщается, имеет место при хроническом стрессе, большой депрессии и различных тревожных расстройствах, особенно ПТСР. К счастью, некоторые из этих нейронных потерь могут быть обратимыми, то есть восстановление каскадов моноаминовой передачи сигнала с помощью антидепрессантов (см. рис. 6.36) может повысить концентрацию BDNF и других трофических факторов (см. рис. 6.37) и потенциально восстановить потерянные синапсы. В некоторых областях головного мозга, таких как гиппокамп, могут быть потенциально восстановлены не только синапсы: посредством нейрогенеза возможна даже замена утраченных нейронов.

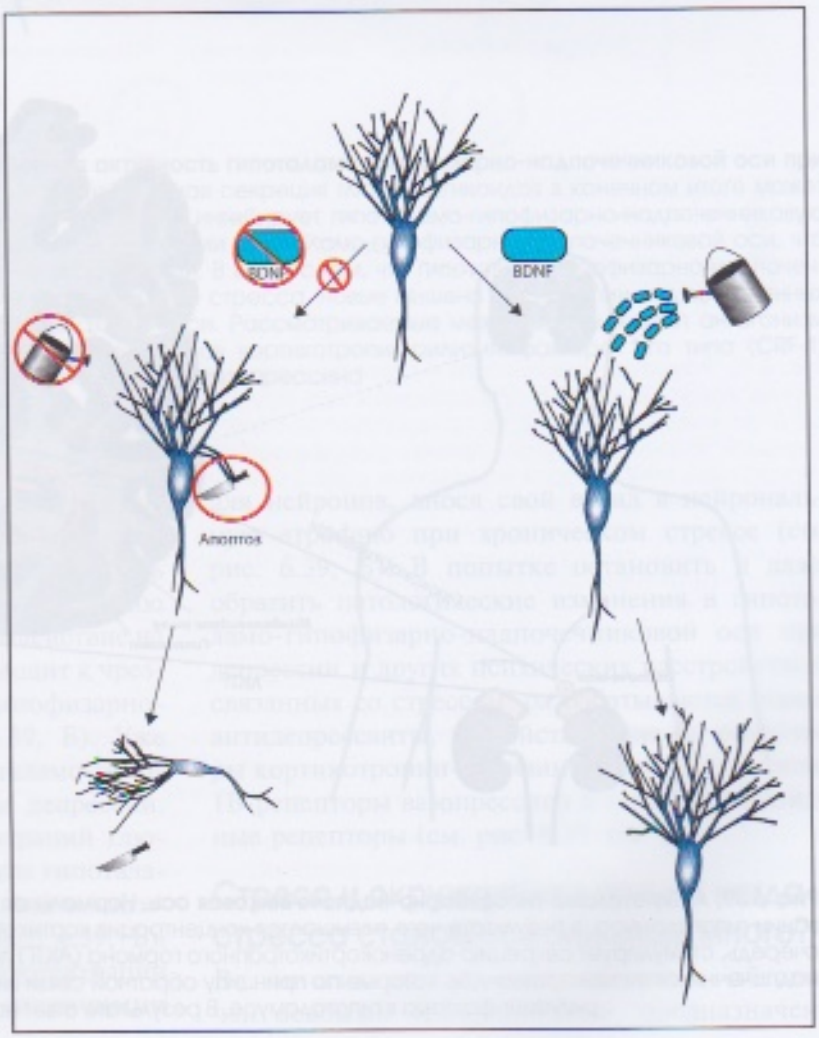


Рис. 6.37. Подавление синтеза нейротрофического фактора мозга (BDNF). BDNF играет важную роль в обеспечении надлежащего роста нейронов, поддержании их жизни и сохранении нейронных соединений (справа). Если гены, отвечающие за BDNF, выключены (слева), то концентрация BDNF оказывается сниженной, в результате чего способность мозга создавать нейроны, поддерживать их жизнь и сохранять нейронные соединения может оказаться под угрозой. Это может приводить к потере синапсов и даже к апоптозу нейронов

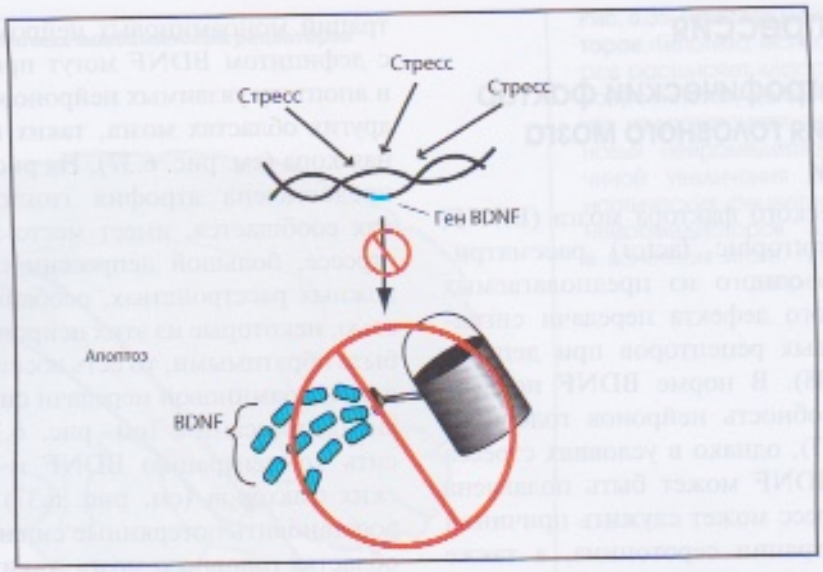


Рис. 6.38. Стресс и нейротрофический фактор мозга (BDNF). Как известно, BDNF играет важную роль в обеспечении надлежащего роста нейронов, поддержании их жизни и сохранении нейронных соединений. Поэтому влияние хронического стресса на синтез BDNF может выступать в качестве фактора, потенциально способствующего развитию атрофии головного мозга. При воздействии хронического стресса гены BDNF могут выключаться, что потенциально снижает синтез BDNF

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН-ось)

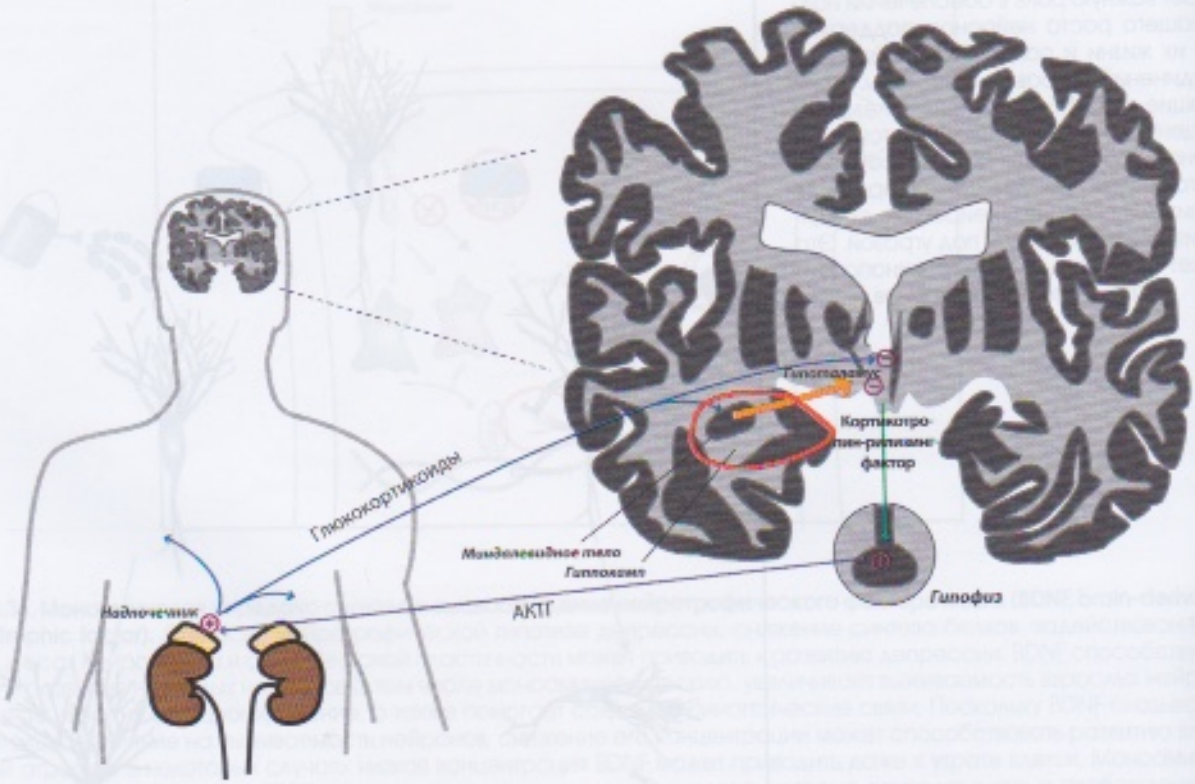


Рис. 6.39, А. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Нормальная стрессовая реакция заключается в активации гипоталамуса, в результате чего повышается концентрация кортикотропин-рилизинг-фактора, который, в свою очередь, стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза. АКТГ вызывает высвобождение из надпочечников глюкокортикоидов, которые по принципу обратной связи ингибируют высвобождение кортикотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе. В результате ответ на стресс завершается

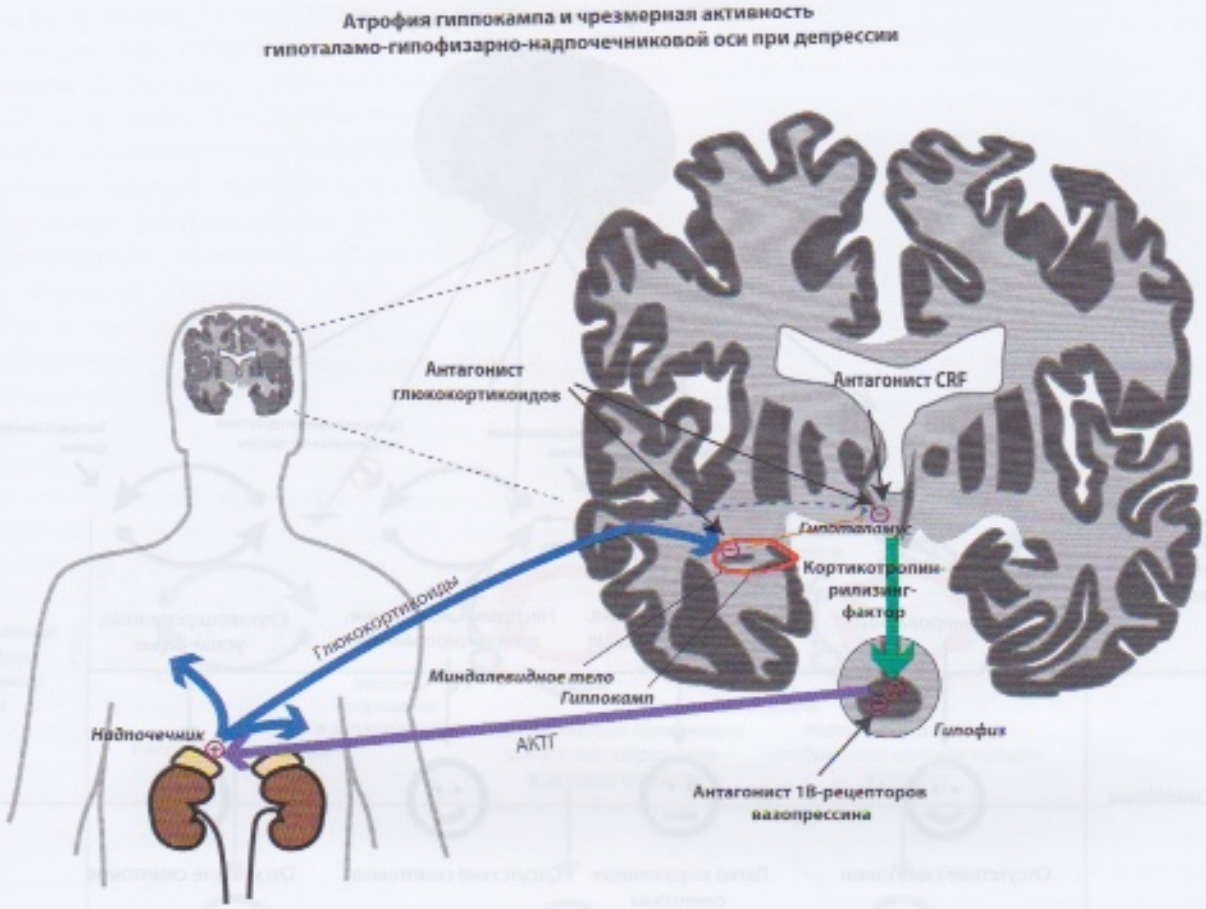


Рис. 6.39, Б. Атрофия гиппокампа и чрезмерная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии. В условиях хронического стресса избыточная секреция глюкокортикоидов в конечном итоге может приводить к атрофии гиппокампа. Поскольку гиппокамп ингибирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, его атрофия может привести к хронической активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что может повышать риск развития психических заболеваний. В связи с тем, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось имеет центральное значение в переработке стресса, новые мишени для терапии индуцированных стрессом расстройств могут лежать в пределах этой оси. Рассматриваемые механизмы включают антагонизм в отношении глюкокортикоидных рецепторов, рецепторов кортикотропин-рилизинг-фактора 1-го типа (CRF-1) и 1В-рецепторов вазопрессина

Нейроны гиппокампальной области и миндалевидного тела в норме подавляют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (рис. 6.39, А). Так, если стресс вызывает атрофию этих нейронов, их ингибирующее воздействие на гипоталамус прекращается, что приводит к чрезмерной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (см. рис. 6.39, Б). Уже давно известно о нарушениях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии, в том числе о повышении концентраций глюкокортикоидов и нечувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси к ингибированию обратной связи (см. рис. 6.39, Б). По некоторым данным, высокие концентрации глюкокортикоидов могут быть токсичными для нейронов, внося свой вклад в нейрональную атрофию при хроническом стрессе (см. рис. 6.39, Б). В попытке остановить и даже обратить патологические изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии и других психических расстройствах, связанных со стрессом, разрабатываются новые антидепрессанты, воздействующие на рецепторы кортикотропин-рилизинг-фактора 1-го типа, 1В-рецепторы вазопрессина и глюкокортикоидные рецепторы (см. рис. 6.39, Б).

Стресс и окружающая среда: когда стресса становится слишком много?

Во многих отношениях организм обеспечен особыми возможностями, предназначен-

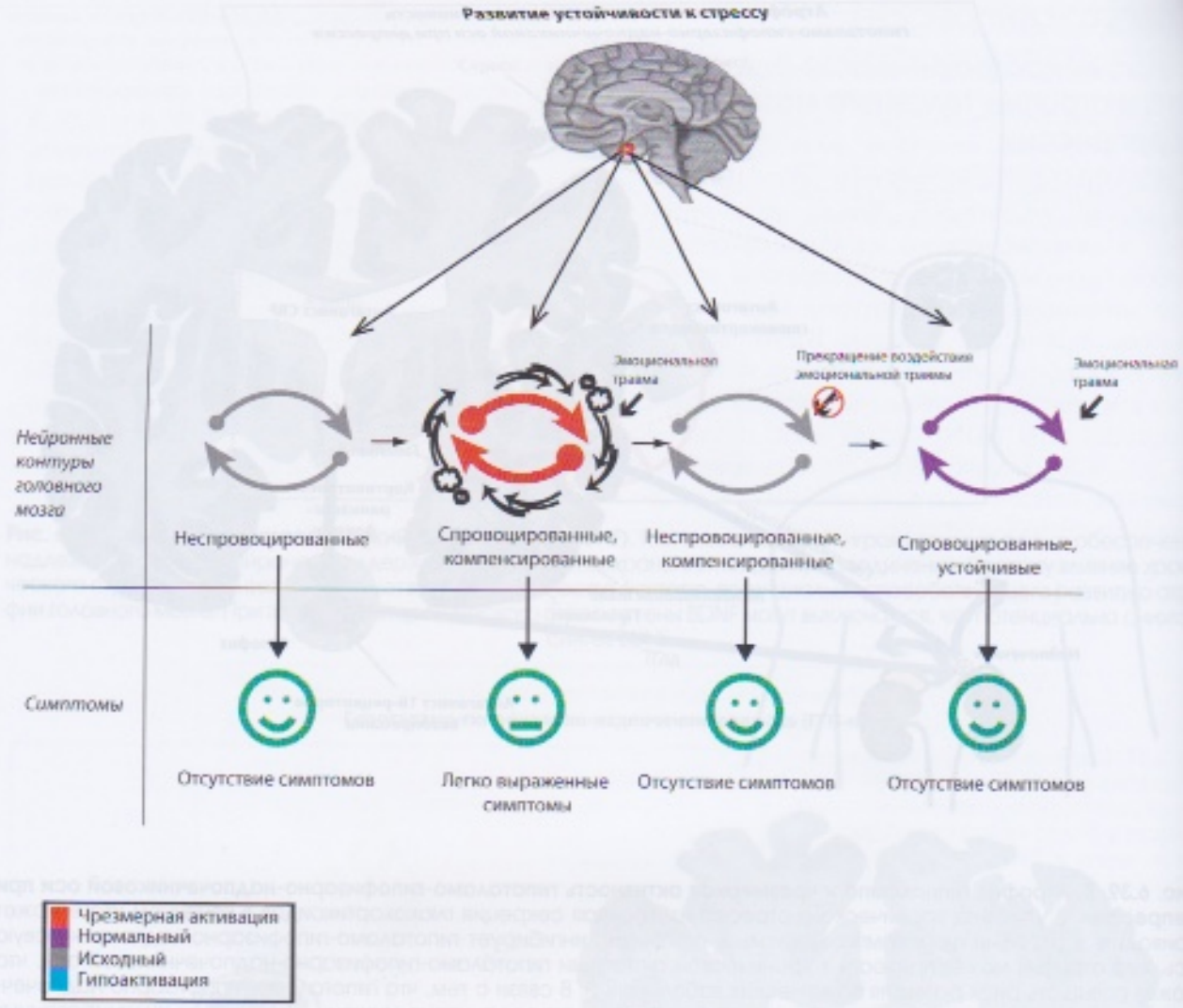


Рис. 6.40. Развитие устойчивости к стрессу. У здоровых лиц стресс может вызвать временную активацию нейронных контуров, которая прекращается при исчезновении стрессогенного фактора. Как показано на рисунке, если нейронный контур не провоцируется, симптомы не возникают. Наличие стрессора, например, эмоциональной травмы, оказывает провоцирующее воздействие на нейронный контур, который, однако, остается способным к компенсации воздействия стрессора. Благодаря способности нейронного контура обрабатывать информационную нагрузку, поступающую из окружающей среды, можно избежать возникновения симптомов. Когда действие стрессора прекращается, нейронный контур возвращается к своему исходному функционированию. Лица, подвергающиеся воздействию краткосрочного стресса, могут даже развивать устойчивость к нему, в результате чего воздействие будущих стрессоров, провоцирующее нейронный контур, не приводит к возникновению симптомов

ными для того, чтобы справляться со стрессом. Фактически, определенное количество стрессовой нагрузки на кости, мышцы и мозг необходимо для роста, оптимального функционирования и даже для развития устойчивости к будущим стрессорам (рис. 6.40). Вместе с тем определенные виды стресса (например, жестокое обращение в детском возрасте) могут повысить чувствительность нейронных контуров головного мозга и сделать их уязвимыми, а не устойчивыми по отношению к будущим стрессорам (рис. 6.41). У пациентов с такими уязвимыми нейронными контурами головного мозга, которые в дальнейшем подвергались воздействию многочисленных стрессоров во взрослом возрасте, может развиться депрессия (рис. 6.42). Таким образом, один и тот же стресс у лиц, не испытывавших жестокого обращения

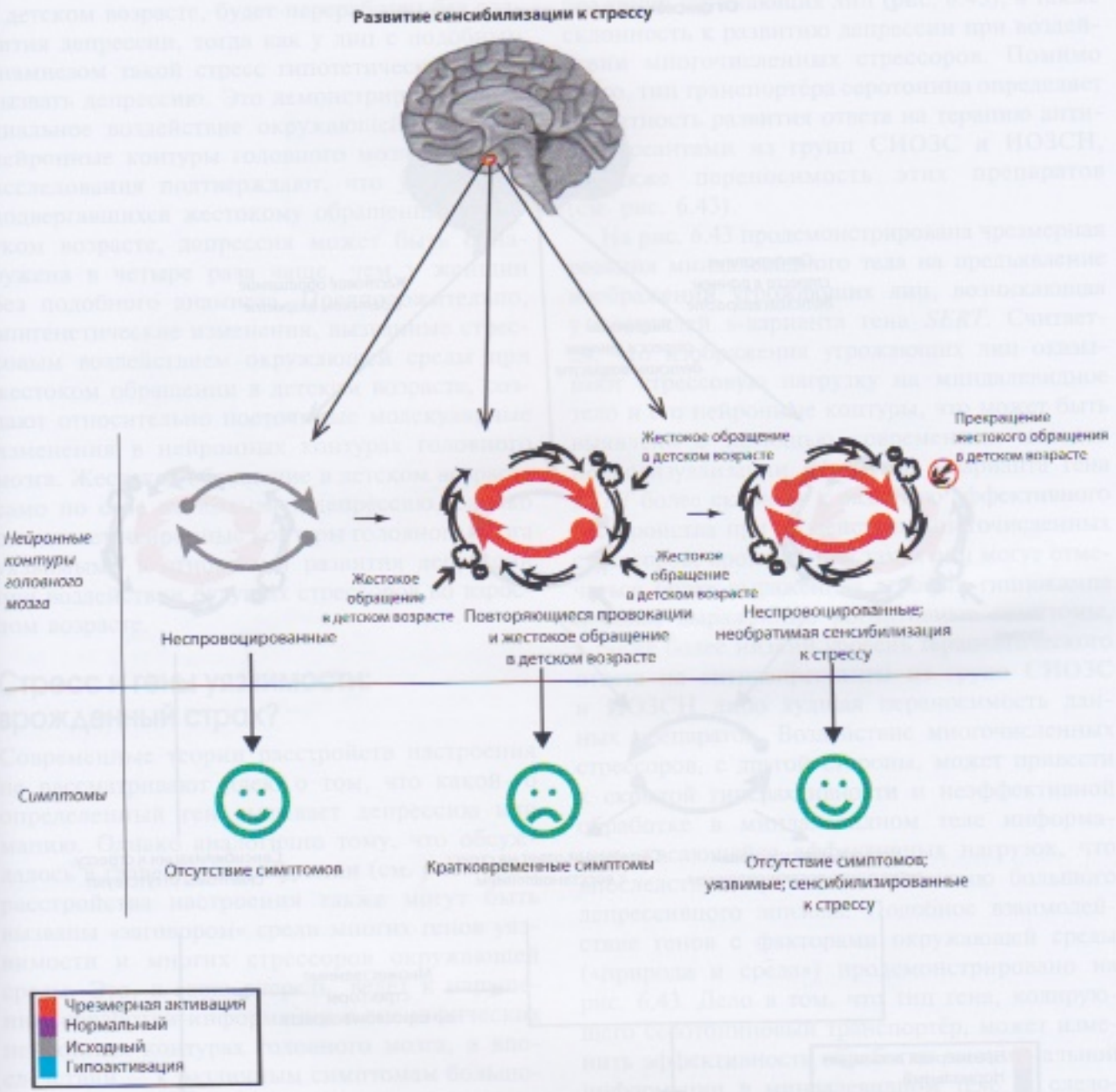


Рис. 6.41. Развитие сенсибилизации к стрессу. В ответ на многократное воздействие стрессоров развивается длительная активация нейронных контуров, которая может привести к развитию состояния, называемого «сенсибилизацией к стрессу», при которой нейронные контуры не просто чрезмерно активированы, но остаются таковыми даже после прекращения воздействия стрессора. Так, у лиц, испытавших тяжелый стресс в детском возрасте, во время стрессового воздействия будут проявляться кратковременные симптомы, которые подвергнутся регрессу при завершении стрессового воздействия. В соответствии с данной моделью, нейронные контуры остаются чрезмерно активированными, однако симптомы не проявляются, поскольку нейронные контуры каким-то образом еще могут компенсировать эту дополнительную нагрузку. Тем не менее лица с сенсибилизированными к стрессу нейронными контурами становятся уязвимыми к воздействию стрессоров в будущем, что увеличивает риск развития психопатологических симптомов. Таким образом, сенсибилизация к стрессу может представлять собой пресимптоматическое состояние, которое не выявляется при интервьюировании и выяснении жалоб, однако может быть обнаружено с помощью функционального сканирования нейронных контуров головного мозга

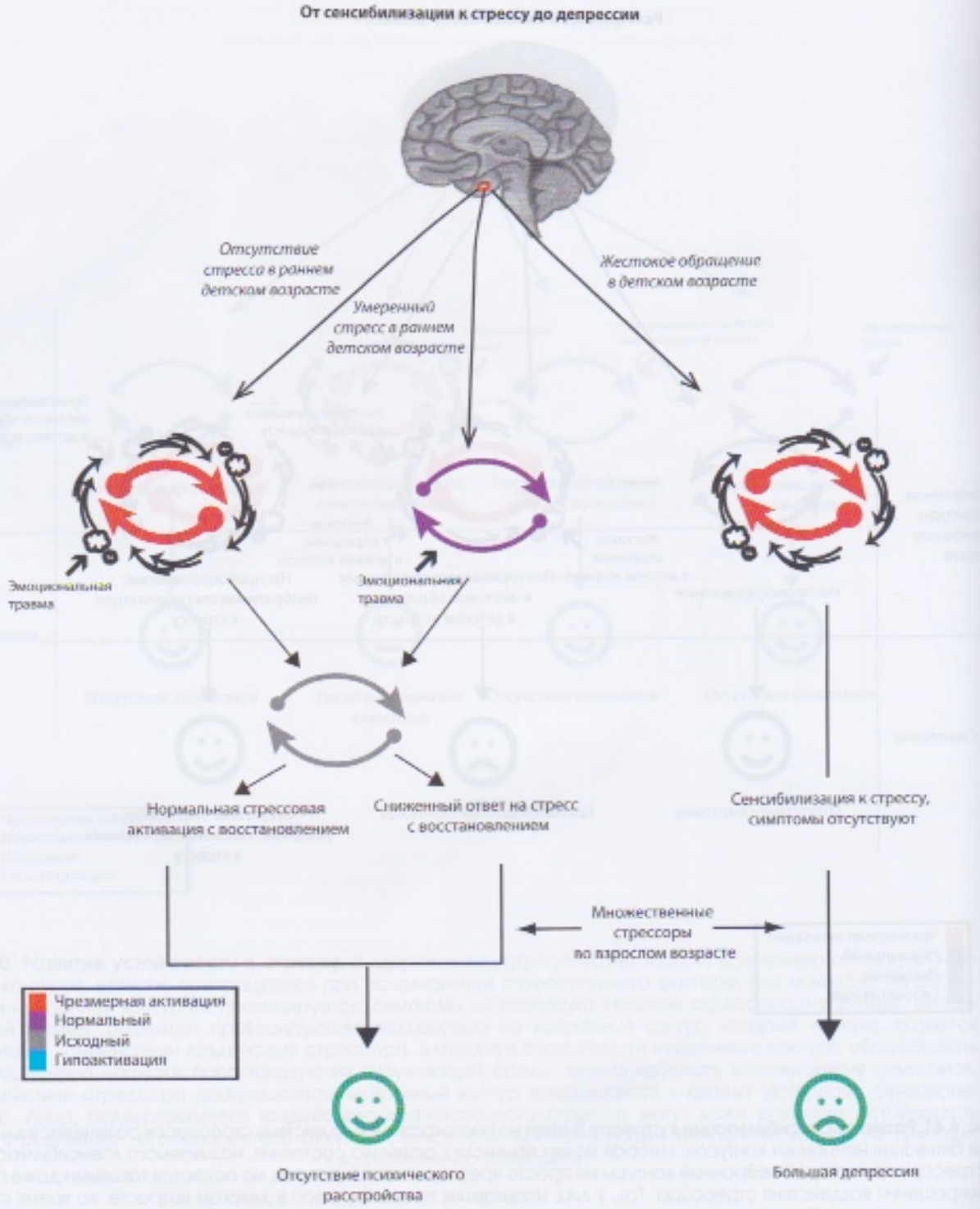


Рис. 6.42. От сенсибилизации к стрессу до депрессии. Вполне возможно, что уровень стресса, который человек испытывает в начале жизни, влияет на развитие нейронных контуров, а значит, и на характер ответа на стресс в более позднем возрасте. Отсутствие стресса в раннем детском возрасте может способствовать развитию нейронных контуров с нормальной активацией при стрессе, без повышенного риска развития психического расстройства. Интересно, что умеренный стресс в раннем детском возрасте может способствовать развитию нейронных контуров со сниженным ответом на стресс, что обеспечивает некоторую устойчивость к стрессовым факторам во взрослом возрасте. Вместе с тем чрезвычайный и/или хронический стресс при жестоком обращении в детском возрасте приводит к сенсибилизации нейронных контуров к стрессу, в результате чего нейронные контуры могут активироваться даже при отсутствии стрессовых факторов. У лиц с такими нейронными контурами симптомы фенотипически могут и не проявляться, однако они обладают повышенным риском развития психического заболевания при воздействии стрессовых факторов в будущем

в детском возрасте, будет переработан без развития депрессии, тогда как у лиц с подобным анамнезом такой стресс гипотетически может вызвать депрессию. Это демонстрирует потенциальное воздействие окружающей среды на нейронные контуры головного мозга. Многие исследования подтверждают, что у женщин, подвергавшихся жестокому обращению в детском возрасте, депрессия может быть обнаружена в четыре раза чаще, чем у женщин без подобного анамнеза. Предположительно, эпигенетические изменения, вызванные стрессовым воздействием окружающей среды при жестоком обращении в детском возрасте, создают относительно постоянные молекулярные изменения в нейронных контурах головного мозга. Жестокое обращение в детском возрасте само по себе не вызывает депрессию, однако оно делает нейронные контуры головного мозга уязвимыми в отношении развития депрессии при воздействии будущих стрессоров во взрослом возрасте.

Стресс и гены уязвимости: врожденный страх?

Современные теории расстройств настроения не рассматривают идею о том, что какой-то определенный ген вызывает депрессию или манию. Однако аналогично тому, что обсуждалось в главе 4 о шизофрении (см. рис. 4.33), расстройства настроения также могут быть вызваны «заговором» среди многих генов уязвимости и многих стрессоров окружающей среды. Это, в свою очередь, ведет к нарушению обработки информации в специфических нейронных контурах головного мозга, а впоследствии — к различным симптомам большого депрессивного или маниакального эпизода. Многие из генов, считающихся генами уязвимости при шизофрении, рассматриваются также в качестве генов уязвимости при биполярном расстройстве. Подробное обсуждение генов биполярного расстройства или большой депрессии выходит за рамки содержания данной книги, однако стоит обратить внимание на один из генов уязвимости при депрессии. Он кодирует серотониновый транспортёр (SERT, serotonin transporter) (то есть насос обратного захвата серотонина), который является мишенью для действия антидепрессантов из групп СИОЗС и ИОЗСН. Имеющийся с рождения тип серотониновых транспортёров отчасти определяет склонность миндалевидного тела к чрезмерной реакции на предъявляемые изображения угрожающих лиц (рис. 6.43), а также склонность к развитию депрессии при воздействии многочисленных стрессоров. Помимо этого, тип транспортёра серотонина определяет вероятность развития ответа на терапию антидепрессантами из групп СИОЗС и ИОЗСН, а также переносимость этих препаратов (см. рис. 6.43).

На рис. 6.43 продемонстрирована чрезмерная реакция миндалевидного тела на предъявление изображений угрожающих лиц, возникающая у носителей s-варианта гена *SERT*. Считается, что изображения угрожающих лиц оказывают стрессовую нагрузку на миндалевидное тело и его нейронные контуры, что может быть выявлено с помощью современных методов нейровизуализации. Носители s-варианта гена *SERT* более склонны к развитию аффективного расстройства при воздействии многочисленных стрессоров, кроме того, у таких лиц могут отмечаться более выраженная атрофия гиппокампа и более выраженные когнитивные симптомы, а также более низкий уровень терапевтического ответа на антидепрессанты из групп СИОЗС и ИОЗСН либо худшая переносимость данных препаратов. Воздействие многочисленных стрессоров, с другой стороны, может привести к скрытой гиперактивности и неэффективной обработке в миндалевидном теле информации, касающейся аффективных нагрузок, что впоследствии приведет к развитию большого депрессивного эпизода. Подобное взаимодействие генов с факторами окружающей среды («природа и среда») продемонстрировано на рис. 6.43. Дело в том, что тип гена, кодирующего серотониновый транспортёр, может изменить эффективность обработки эмоциональной информации в миндалевидном теле и, следовательно, способен влиять на риск развития депрессии при воздействии многочисленных стрессоров во взрослом возрасте (см. рис. 6.43). С другой стороны, у носителей l-варианта гена *SERT* отмечается меньшая реактивность миндалевидного тела на предъявление изображений угрожающих лиц, меньшая вероятность развития большого депрессивного эпизода при воздействии многочисленных стрессоров, а также бóльшая вероятность развития терапевтического ответа либо хорошей переносимости антидепрессантов из групп СИОЗС и ИОЗСН в случае, если депрессивный эпизод все же разовьется (см. рис. 6.43).

Наличие l- или s-типа гена *SERT*, кодирующего серотониновый транспортёр, объясняет

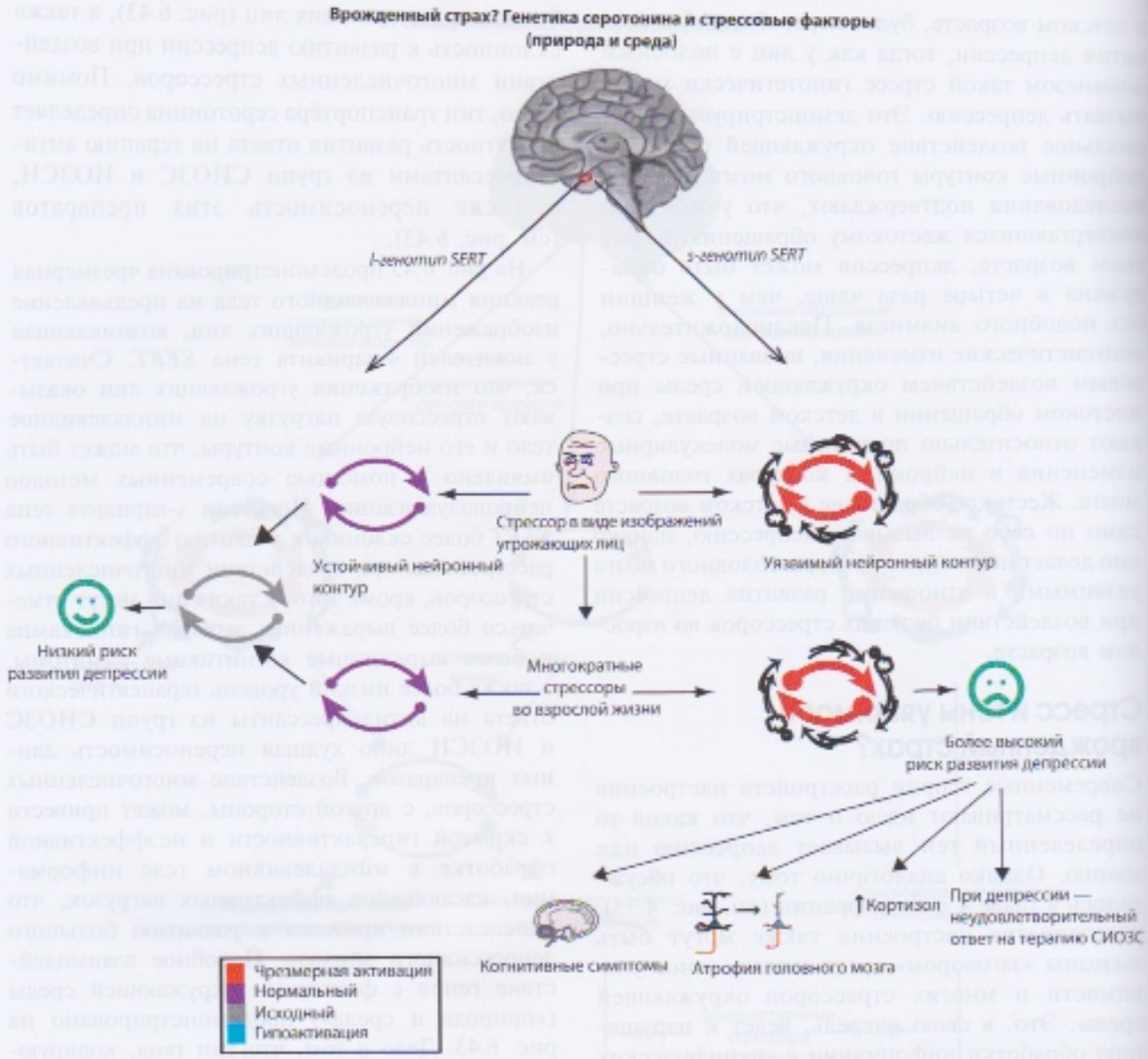


Рис. 6.43. Генетика серотонина и стрессовые факторы. Генетические исследования показывают, что имеющийся с рождения тип серотониновых транспортёров (*SERT*) может повлиять на обработку информации об угрожающих стимулах и, возможно, на индивидуальный ответ на стресс. В частности, носители s-варианта гена *SERT* являются более уязвимыми к воздействию стресса или страха, в то время как носители l-варианта более устойчивы к ним. Так, у носителей s-варианта отмечается повышенная активность миндалевидного тела в ответ на предъявление изображений угрожающих лиц. Возможно, такие индивидуумы более подвержены развитию расстройств настроения или тревожных расстройств в случае многократного воздействия стрессовых факторов. С высоким риском развития депрессии также могут быть связаны высокая вероятность развития когнитивных симптомов, атрофия головного мозга и повышенная концентрация кортизола. Если депрессия уже развилась, возможен неудовлетворительный ответ на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)

лишь небольшое число связанных с развитием депрессии характеристик и, следовательно, не позволяет предсказать развитие большой депрессии у конкретного индивида. Тем не менее этот пример доказывает значимость генов в целом и генов серотониновых нейронов в частности в регуляции миндалевидного тела и в определении вероятности развития большой депрессии при воздействии стресса. Таким образом, врожденным, по-видимому, является не страх, а уязвимость или устойчивость к развитию большой депрессии в ответ

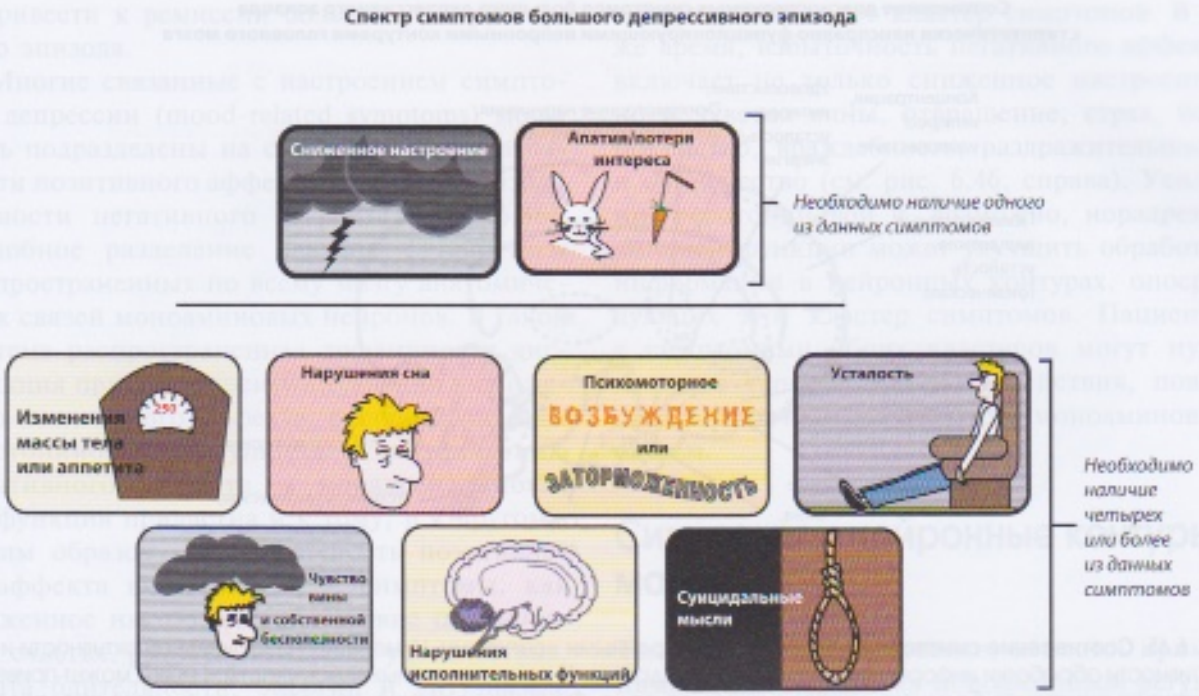


Рис. 6.44. Симптомы депрессии. *Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам,* большой депрессивный эпизод включает сниженное настроение или потерю интереса и минимум четыре из следующих симптомов: изменение массы тела или аппетита, бессонница или сонливость, психомоторное возбуждение или заторможенность, усталость, чувство вины или собственной бесполезности, нарушения исполнительных функций и суицидальные мысли

на воздействие стрессовых факторов во взрослом возрасте, особенно если они хронические, многочисленные и тяжелые.

Симптомы и нейронные контуры депрессии

В настоящее время моноаминовая гипотеза депрессии применима для объяснения того, как моноамины регулируют эффективность обработки информации в самых разнообразных нейронных контурах, ответственных за опосредование различных симптомов депрессии. Безусловно, для постановки диагноза большого депрессивного эпизода необходим целый ряд симптомов (рис. 6.44). Предполагается, что каждый симптом связан с неэффективной обработкой информации в различных нейронных контурах головного мозга, при этом разные симптомы топографически локализуются в специфических структурах головного мозга (рис. 6.45).

Каждый из 9 симптомов, перечисленных для большого депрессивного эпизода, может быть соотнесен с теми нейронными контурами головного мозга, в которых, как предполагается, неэффективная обработка информации опосредует эти симптомы (см. рис. 6.45). Помимо этого, предполагаемая моноаминовая регуляция каждого из этих участков мозга также может быть соотнесена с функционированием тех мозговых структур, которые иннервируются этими участками (см. рис. 6.31–6.33). Так формируется комплекс моноаминовых нейромедиаторов, регулирующих каждую конкретную неисправно функционирующую область головного мозга. Целенаправленное воздействие на эти области лекарственными препаратами, которые влияют на соответствующий моноамин (моноамины), потенциально может приводить к редукции каждого отдельного симптома. Это происходит вследствие повышения эффективности обработки информации в неисправно функционирующих нейронных контурах, отвечающих за каждый конкретный симптом. Успешное воздействие на моноаминовые нейромедиаторы в определенных областях мозга способно даже устранить симптомы

Соотнесение диагностируемых симптомов большого депрессивного эпизода с гипотетически неисправно функционирующими нейронными контурами головного мозга

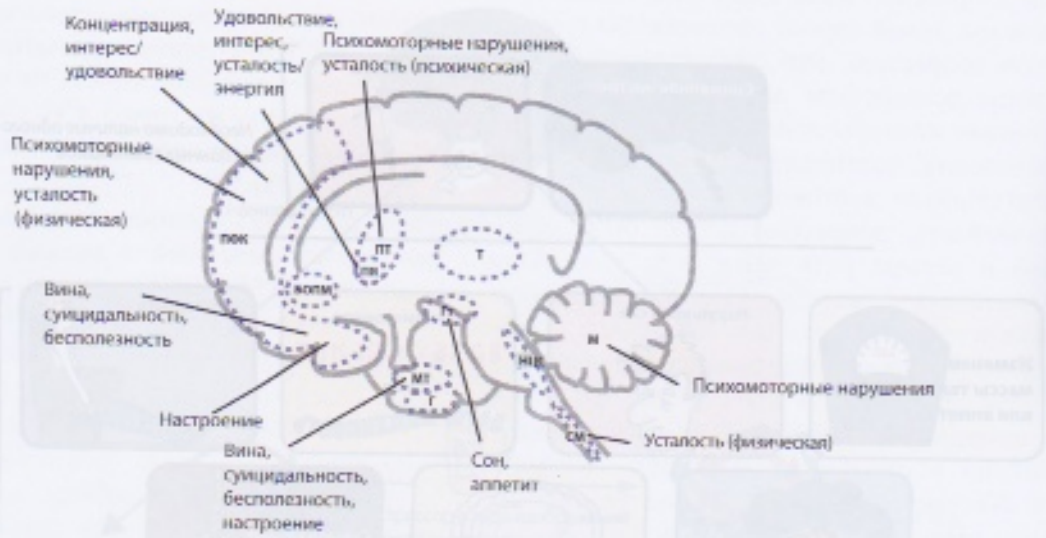


Рис. 6.45. Соотнесение симптомов депрессии с нейронными контурами. Изменения нейрональной активности и эффективности обработки информации в пределах каждого из 11 представленных здесь участков мозга может привести к развитию симптомов большого депрессивного эпизода. Функционирование каждого участка мозга предположительно связано с различным сочетанием симптомов. ПФК, префронтальная кора; БОПМ, базальные отделы переднего мозга; ПТ, полосатое тело; ПБП, прилежащее ядро; Т, таламус; Гт, гипоталамус; МТ, миндалевидное тело; Г, гиппокамп; НЦС нейротрансмиттерные центры ствола мозга; СМ, спинной мозг; М, мозжечок

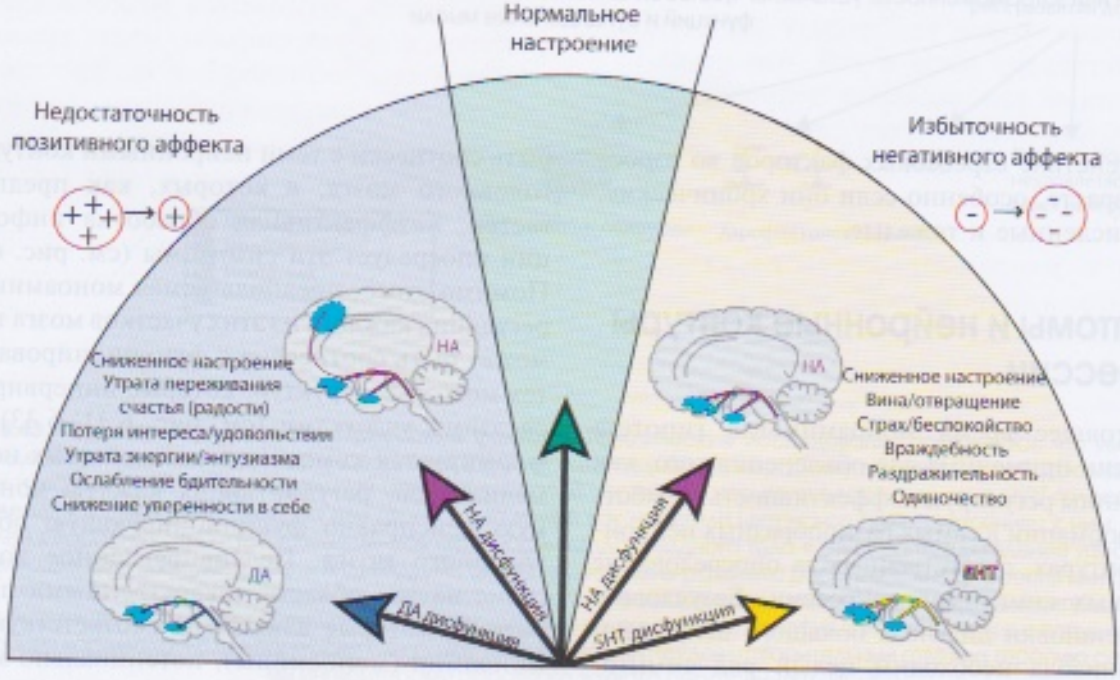


Рис. 6.46. Позитивный и негативный аффект. Симптомы депрессии, связанные с настроением (mood-related symptoms), могут быть охарактеризованы их аффективным выражением. Иными словами, они могут быть следствием недостаточности позитивного аффекта либо избыточности негативного аффекта. Симптомы, связанные с недостаточностью позитивного аффекта представлены сниженным настроением; отсутствием переживания счастья, интереса или удовольствия; утратой энергии и энтузиазма; ослаблением бдительности; снижением уверенности в себе. Недостаточность позитивного аффекта предположительно связана с дофаминергической дисфункцией, а также с возможной норадренергической дисфункцией. Симптомы, связанные с избыточностью негативного аффекта, представлены сниженным настроением, чувством вины, отвращения, страха, беспокойства, враждебностью, раздражительностью и одиночеством. Избыточность негативного аффекта предположительно связана с серотонинергической дисфункцией и, возможно, также с норадренергической дисфункцией

и привести к ремиссии большого депрессивного эпизода.

Многие связанные с настроением симптомы депрессии (mood-related symptoms) могут быть подразделены на симптомы недостаточности позитивного аффекта и симптомы избыточности негативного аффекта (рис. 6.46). Подобное разделение связано с наличием распространенных по всему мозгу анатомических связей моноаминовых нейронов. В такой системе распространенная дофаминовая дисфункция приводит преимущественно к снижению позитивного аффекта, распространенная серотониновая дисфункция — к увеличению негативного аффекта, а норадреналиновая дисфункция причастна и к тому, и к другому. Таким образом, недостаточность позитивного аффекта включает такие симптомы, как сниженное настроение, отсутствие переживания счастья, радости, интереса, удовольствия, утрата бдительности, энергии и энтузиазма, снижение уверенности в себе (см. рис. 6.46, слева). Усиление дофаминовой и, возможно, норадреналиновой функции может улучшить обработку информации в нейронных контурах, опосредующих этот кластер симптомов. В то же время, избыточность негативного аффекта включает не только сниженное настроение, но и чувство вины, отвращение, страх, беспокойство, враждебность, раздражительность и одиночество (см. рис. 6.46, справа). Усиление серотониновой и, возможно, норадреналиновой функции может улучшить обработку информации в нейронных контурах, опосредующих этот кластер симптомов. Пациенты с симптомами обоих кластеров могут нуждаться в терапии тройного действия, повышающей активность всех трех моноаминовых систем.

Симптомы и нейронные контуры мании

Так же, как и к депрессии, к мании применима общая парадигма моноаминовой регуляции эффективности обработки информации в специфических нейронных контурах головного мозга. Несмотря на то что мания зачастую рассматривается как противоположность

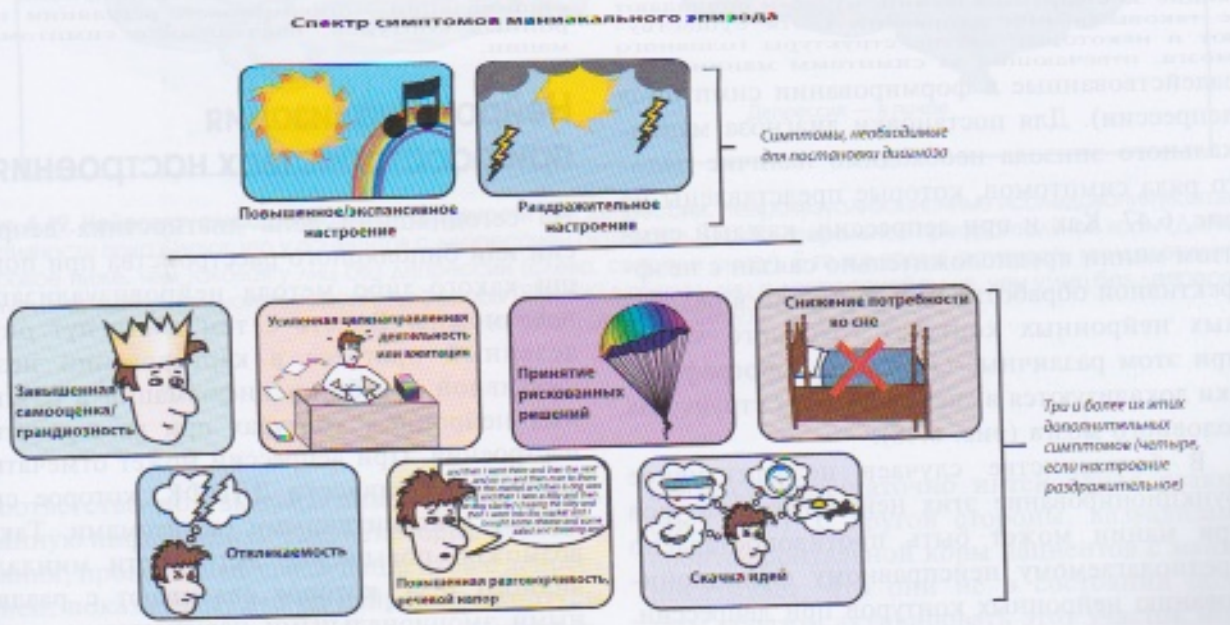


Рис. 6.47. Симптомы мании. Согласно *Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам*, маниакальный эпизод включает повышенное/экспансивное настроение или раздражительное настроение и минимум 3 из следующих симптомов (4, если настроение раздражительное): завышенная самооценка/грандиозность, усиленная целенаправленная деятельность или агитация, принятие рискованных решений, снижение потребности во сне, отвлекаемость, речевой напор и скачка идей

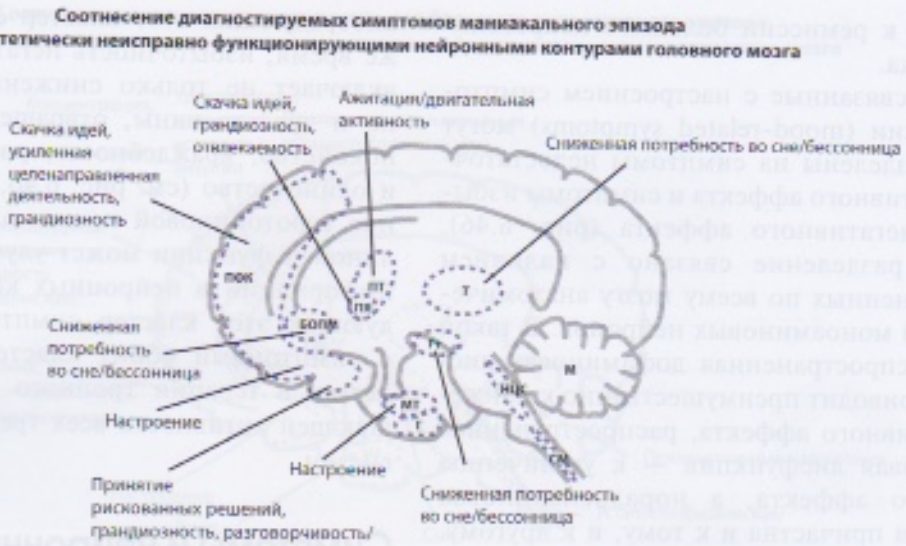


Рис. 6.48. Соотнесение симптомов мании с нейронными контурами. Изменения нейротрансмиссии в пределах каждого из одиннадцати представленных здесь участков мозга предположительно могут быть связаны с развитием различных симптомов маниакального эпизода. Функционирование каждого участка мозга может быть связано с различными сочетаниями симптомов. ПФК, префронтальная кора; БОПМ, базальные отделы переднего мозга; ПП, полосатое тело; ПЯ, прилежащее ядро; Т, таламус; Гт, гипоталамус; МТ, миндалевидное тело; Г, гиппокамп; НЦС нейротрансмиттерные центры ствола мозга; СМ, спинной мозг; М, мозжечок

депрессии, структуры головного мозга, отвечающие за симптомы мании, отчасти совпадают с таковыми при депрессии (хотя существуют и некоторые другие структуры головного мозга, отвечающие за симптомы мании и не задействованные в формировании симптомов депрессии). Для постановки диагноза маниакального эпизода необходимо наличие целого ряда симптомов, которые представлены на рис. 6.47. Как и при депрессии, каждый симптом мании предположительно связан с неэффективной обработкой информации в различных нейронных контурах головного мозга, при этом различные симптомы топографически локализуются в специфических структурах головного мозга (рис. 6.48).

В большинстве случаев неэффективное функционирование этих нейронных контуров при мании может быть противопоставлено предполагаемому неисправному функционированию нейронных контуров при депрессии. Однако наиболее удачным было бы сравнение с расстроенным музыкальным инструментом, а не просто указание на избыточную или недостаточную активность, поскольку у некоторых пациентов симптомы мании и депрессии могут присутствовать одновременно. Как правило, лечение мании заключается в редукции или стабилизации моноаминовой регуляции нейронных контуров, связанных с симптомами мании.

Нейровизуализация при расстройствах настроения

На сегодняшний день диагностика депрессии или биполярного расстройства при помощи какого-либо метода нейровизуализации невозможна. Вместе с тем достигнут определенный прогресс в картировании неэффективной обработки информации в различных нейронных контурах при расстройствах настроения. При депрессии может отмечаться снижение активности ДЛПФК, которое связывают с когнитивными симптомами. Также возможно повышение активности миндалевидного тела, которое связывают с различными эмоциональными нарушениями, в том числе со сниженным настроением (рис. 6.49). Провокационные пробы, проводимые с пациентами с расстройствами настроения, могут дать некоторое представление о сбоях в работе нейронных контуров головного мозга, подвергнутых воздействию внешнего стимула и,

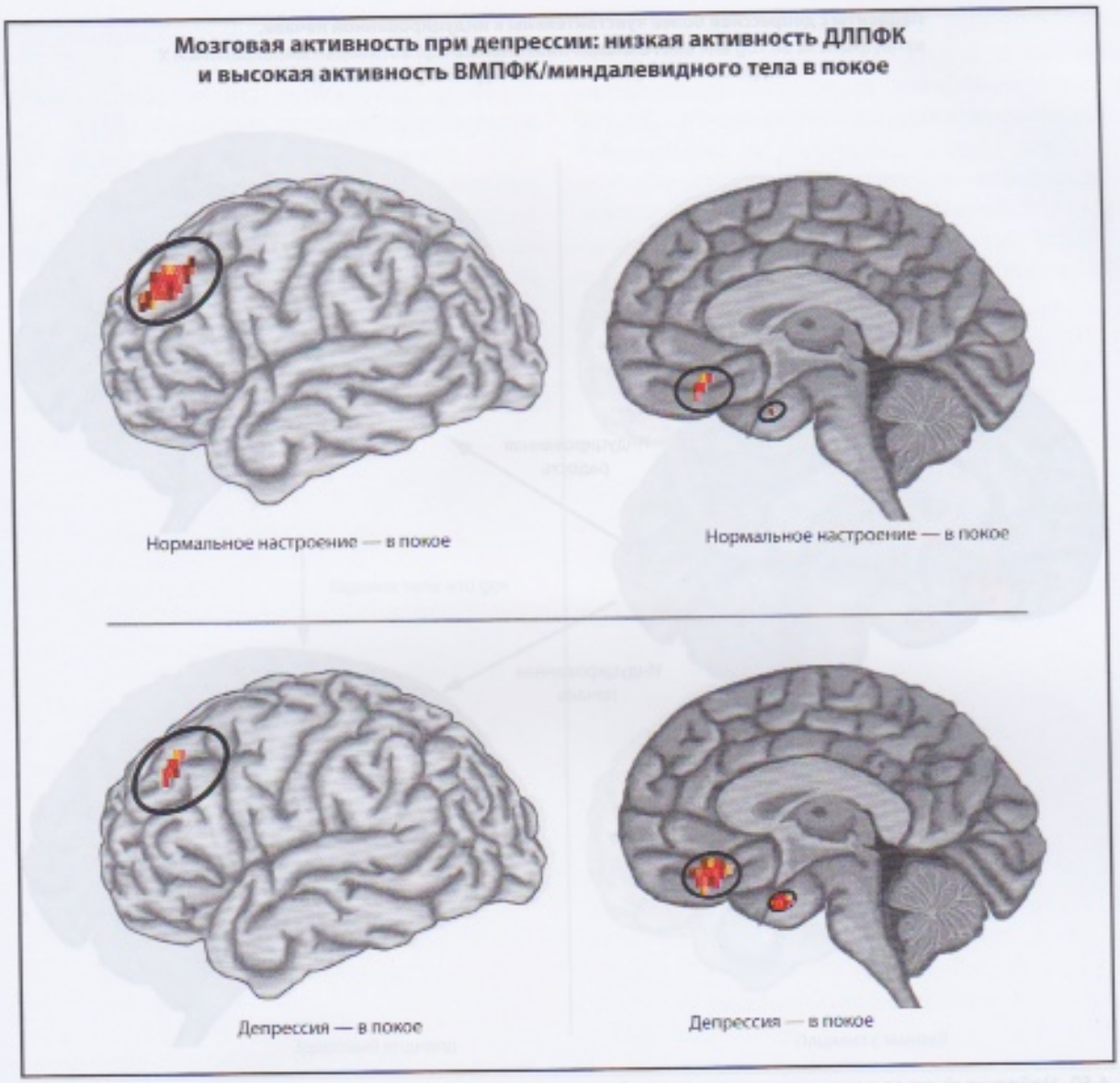


Рис. 6.49. Нейровизуализация мозговой активности при депрессии. Нейровизуализационные исследования мозговой активности показывают, что у пациентов с депрессией активность дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) в покое ниже, чем таковая у лиц без депрессии (слева, сверху и снизу). В то же время активность миндалевидного тела и вентромедиальной префронтальной коры (ВМПФК) в покое у лиц с депрессией выше, чем у лиц без депрессии (справа, сверху и снизу)

соответственно, вынужденных обрабатывать данную информацию. Так, некоторые исследования, проведенные среди пациентов с депрессией, показывают, что их нейронные контуры на уровне миндалевидного тела отвечают чрезмерной реакцией на индуцированную печаль, а в ответ на индуцированную радость развивается недостаточно интенсивная реакция (рис. 6.50). С другой стороны, визуализация орбитофронтальной коры пациентов с манией показывает, что они не в состоянии должным образом активировать этот участок мозга в ходе выполнения заданий, требующих подавления ответной реакции. Это дает основа-

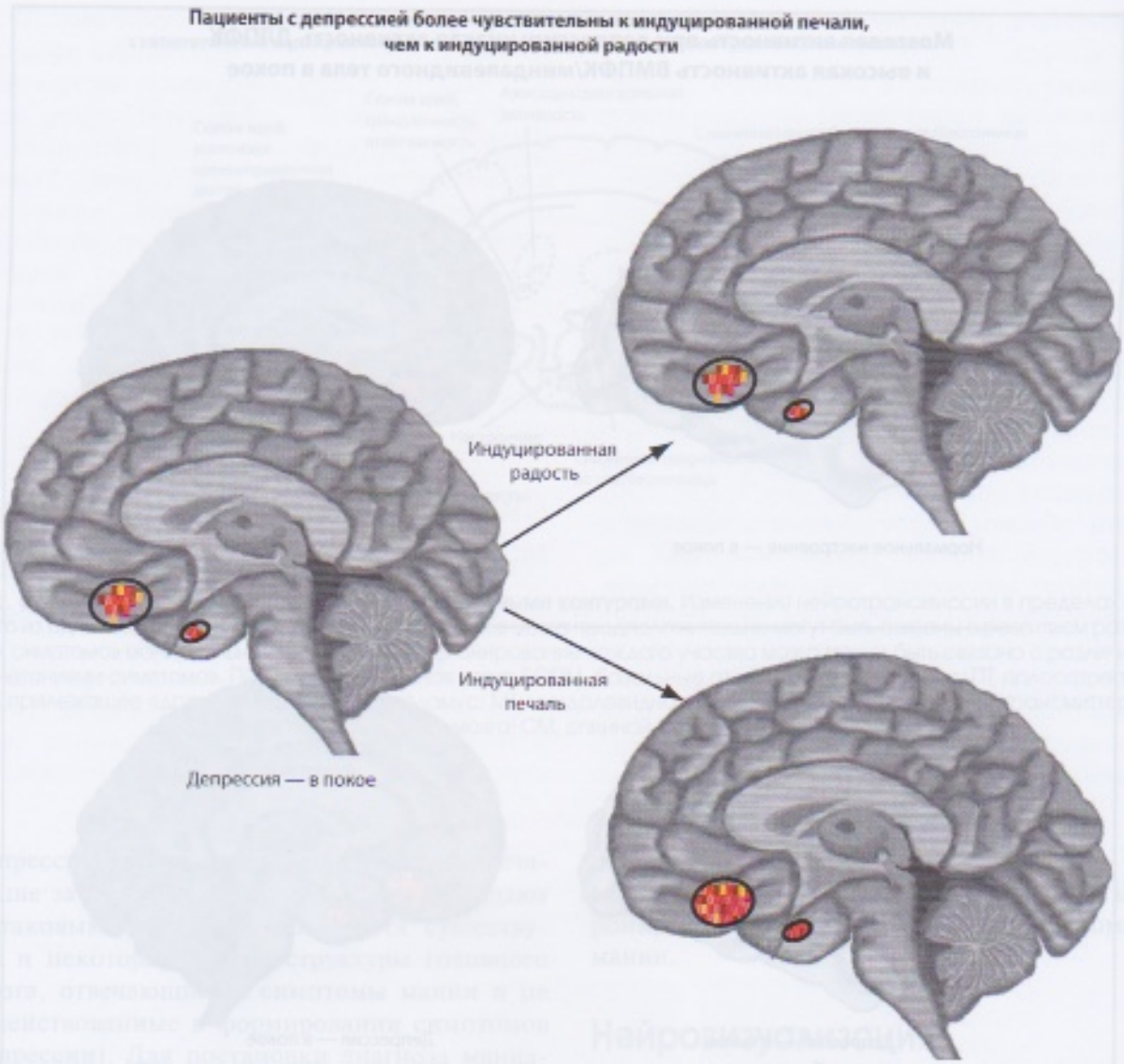


Рис. 6.50. Нейронный ответ пациентов с депрессией на индуцированную печаль и радость. Такие эмоциональные проявления, как печаль и радость, регулируются вентромедиальной префронтальной корой и миндалевидным телом. Активность этих двух областей головного мозга в покое у пациентов с депрессией высока (слева). Интересно, что исследования с провокацией, в которых индуцировались эти эмоции, продемонстрировали чрезмерную нейронную активность миндалевидного тела в ответ на индуцированную печаль (внизу справа) и недостаточную его активность в ответ на индуцированную радость (сверху, справа)

ние предполагать наличие проблем с импульсивностью, которую связывают с манией и с этим конкретным участком головного мозга (рис. 6.51). В целом, данные этих нейровизуализационных исследований подтверждают рассмотренное выше в этой главе соотнесение симптомов с участками головного мозга, однако, прежде чем результаты нейровизуализационных исследований можно будет использовать для принятия диагностических или терапевтических решений в клинической практике, исследователям предстоит еще много работы, которая интенсивно ведется в настоящее время.

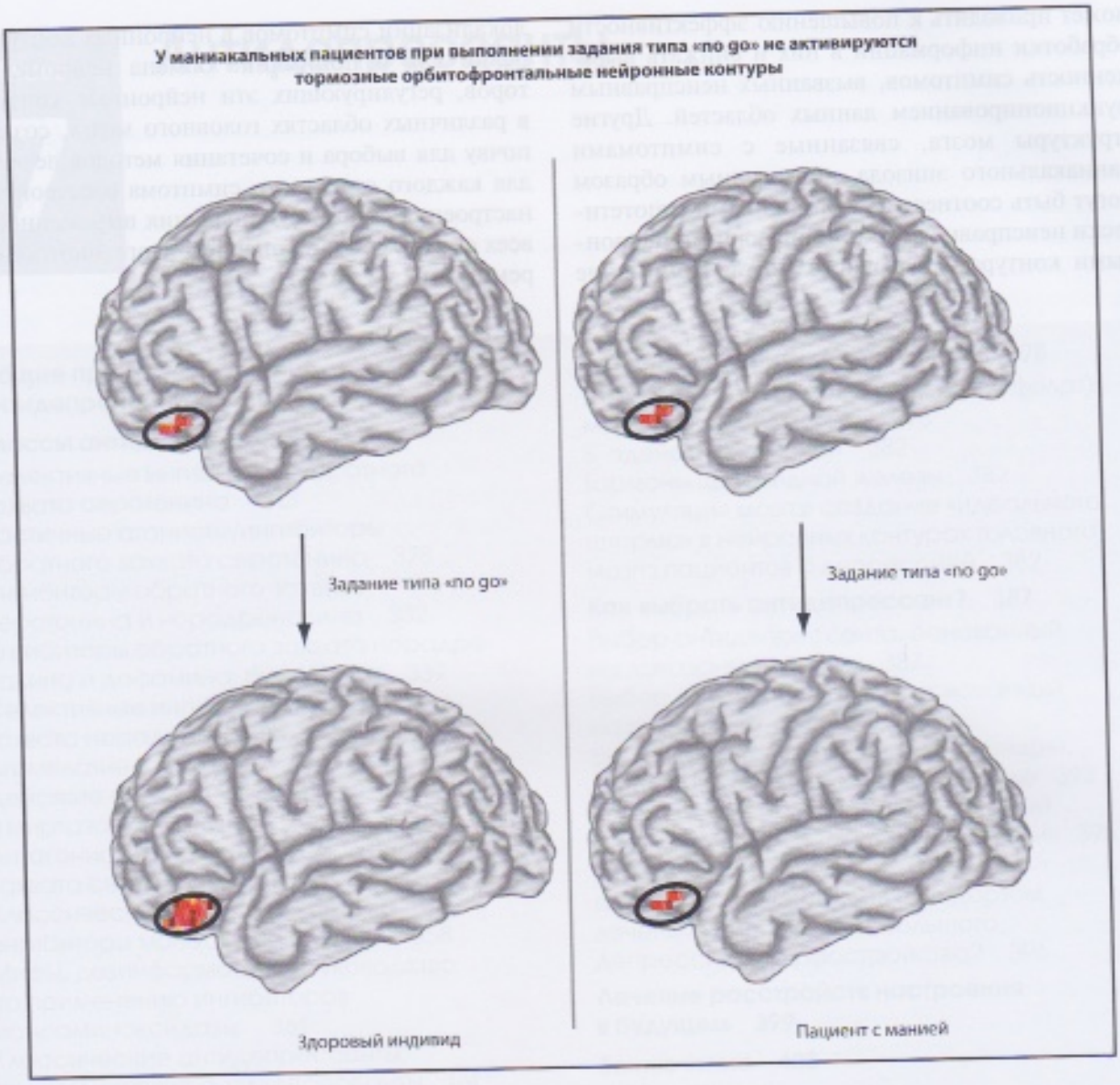
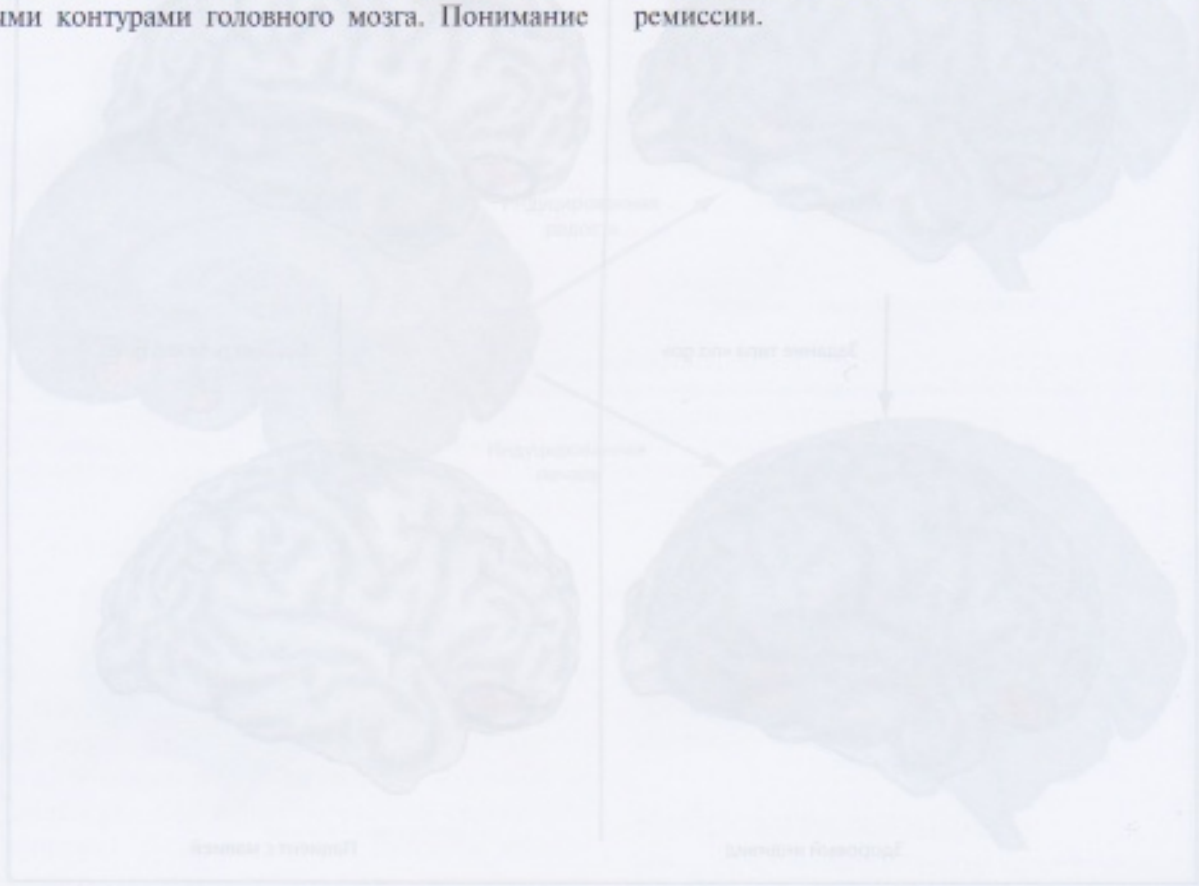


Рис. 6.51. Нейронный ответ на задание типа «no go» у пациента с манией. Характерные для мании симптомы импульсивности, такие как принятие рискованных решений или речевой напор, связаны с активностью орбитофронтальной коры. Данные нейровизуализации показывают, что при выполнении заданий типа «no go», предназначенных для оценки торможения ответной реакции, этот участок головного мозга недостаточно активен у пациентов с манией (внизу справа) по сравнению со здоровыми лицами (внизу слева)

Заключение

В этой главе были описаны расстройства настроения, в том числе расстройства биполярного спектра. В прогностических и терапевтических целях важно уметь отличать униполярную депрессию от биполярной. При расстройствах настроения нарушается не только настроение. Для постановки диагноза большого депрессивного эпизода или маниакального эпизода помимо нарушенного настроения необходимо наличие нескольких дополнительных симптомов. Каждый симптом может быть сопоставлен с гипотетически неисправно функционирующим нейронным контуром. Согласно моноаминовой гипотезе депрессии, дисфункция, возникающая вследствие недостаточной активности одного или нескольких моноаминов (дофамина, норадреналина или серотонина), может быть связана с симптомами большой депрессии. Увеличение концентрации одного или нескольких моноаминов в специфических участках головного мозга

может приводить к повышению эффективности обработки информации в них и снижать выраженность симптомов, вызванных неисправным функционированием данных областей. Другие структуры мозга, связанные с симптомами маниакального эпизода, аналогичным образом могут быть соотнесены с различными гипотетически неисправно функционирующими нейронными контурами головного мозга. Понимание локализации симптомов в нейронных контурах, равно как и понимание обмена нейромедиаторов, регулирующих эти нейронные контуры в различных областях головного мозга, создает почву для выбора и сочетания методов лечения для каждого отдельного симптома расстройства настроения с целью уменьшения выраженности всех симптомов и в конечном итоге достижения ремиссии.



Глава 7

Антидепрессанты

Общие принципы действия антидепрессантов 312

Классы антидепрессантов 317

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 318
Частичные агонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина 328
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина 332
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина: бупропион 339
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина 342
Агомелатин 343
Действие антагонистов α_2-рецепторов и миртазапин 348
Антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина 353
Классические антидепрессанты: ингибиторы моноаминоксидазы 358
Мифы, дезинформация и руководство по применению ингибиторов моноаминоксидазы 361
Классические антидепрессанты: трициклические антидепрессанты 374

Аугментация антидепрессантов 378

L-5-метилтетрагидрофолат (L-метилфолат): модулятор моноаминов 378
S-аденозилметионин 382
Гормоны щитовидной железы 382
Стимуляция мозга: создание «идеального шторма» в нейронных контурах головного мозга пациентов с депрессией 382

Как выбрать антидепрессант? 387

Выбор антидепрессанта, основанный на доказанных фактах 387
Выбор антидепрессанта, основанный на симптомах 387
Выбор антидепрессантов для женщин, основанный на их жизненном цикле 392
Выбор антидепрессанта, основанный на данных генетического тестирования 395
Должны ли комбинации антидепрессантов быть стандартом лечения униполярного большого депрессивного расстройства? 396

Лечение расстройств настроения в будущем 399

Заключение 403

В этой будут рассмотрены фармакологические концепции, лежащие в основе применения антидепрессантов. Существует целый ряд различных классов антидепрессантов и множество отдельных препаратов. Цель данной главы состоит в ознакомлении читателя с современными представлениями о действии различных антидепрессантов. С опорой на описанные в предыдущих главах общие фармакологические концепции будут объяснены механизмы действия этих препаратов. Также будут рассмотрены особенности применения этой группы препаратов в клинической практике, включая терапевтические стратегии в случае неэффективности начального лечения, а также методы рационального сочетания одного антидепрессанта с другим либо с модулирующим агентом. Наконец, будут представлены несколько новейших антидепрессантов, находящихся на этапе клинических исследований.

Антидепрессанты обсуждаются в данной главе скорее с теоретической, а не с практической точки зрения. Чтобы получить подробную информацию о дозах, побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях, а также о других вопросах, связанных с применением этих препаратов в клинической практике, читателю следует обратиться к лекарственным справочникам (таким как *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*, который является дополнением к данной книге). В данной главе будет обсуждаться формирование антидепрессивного профиля с двумя и более механизмами действия, что зачастую требует применения

нескольких лекарственных препаратов и рассматривается в качестве стратегии лечения тех пациентов, у которых не развился терапевтический ответ на применение препаратов с одиночным фармакологическим механизмом. Эта стратегия лечения депрессии сильно отличаются от таковой при шизофрении, где правилом является монотерапия антипсихотическим препаратом, а ожидаемое улучшение может заключаться в редукции симптоматики лишь на 20–30%, при этом избавиться от симптомов и достичь состояния полноценной ремиссии удается немногим пациентам. Шанс достижения подлинной устойчивой и бессимптомной ремиссии при большой депрессии становится вызовом для тех, кто занимается лечением таких пациентов. Именно поэтому важно понимать механизмы действия множества лекарственных средств, сложные биологические закономерности, лежащие в основе сочетанного назначения препаратов, а также практические тактики разработки уникальной схемы фармакологического лечения, соответствующей потребностям конкретного пациента.

Общие принципы действия антидепрессантов

Пациенты с эпизодом большой депрессии, получающие терапию любым антидепрессантом, часто сообщают об улучшении самочувствия и снижении выраженности симптоматики на фоне проводимой терапии. В тех случаях, когда улучшение связано с редукцией симптоматики на 50% и более, говорят о терапевтическом ответе (рис. 7.1). Раньше это и было целью лечения антидепрессантами: значительно снизить выраженность симптомов, как минимум наполовину. Тем не менее за последние годы парадигма лечения антидепрессантами радикально изменилась. В настоящее время целью является достижение полной симптоматической ремиссии (рис. 7.2) и сохранение этого уровня улучшения с тем, чтобы избежать рецидива большой депрессии вскоре после наступления ремиссии и предотвратить возникновение повторного эпизода в будущем (рис. 7.3). Развитие стойкой ремиссии может быть крайне труднодостижимой целью, учитывая известные пределы эффективности существующих антидепрессантов, особенно в тех случаях, когда многочисленные варианты лечения антидепрессантами не реализуются агрессивно и на ранней стадии течения заболевания. Фактически даже при назначении антидепрессантов первой линии достичь ремиссии обычно не удается.

Достигается ли эффект от приема антидепрессантов в клинических исследованиях?

Хотя достижение ремиссии (см. рис. 7.2) без обострения или рецидива (см. рис. 7.3) является общепризнанной целью при лечении антидепрессантами, становится все сложнее доказать, что в ходе клинических испытаний лекарственные препараты — даже хорошо зарекомендовавшие себя — эффективны в большей степени, чем плацебо. Это связано в основном с тем, что в современных клинических исследованиях эффект плацебо за последние десятилетия был настолько раздут, что в настоящее время эффективность плацебо в некоторых исследованиях стала соизмерима с эффективностью антидепрессантов, а в некоторых — сильно приближена к ним. Причина этого феномена является темой оживленных дебатов в научных кругах. Некоторые эксперты предполагают, что это связано с проблемами клинических оценок

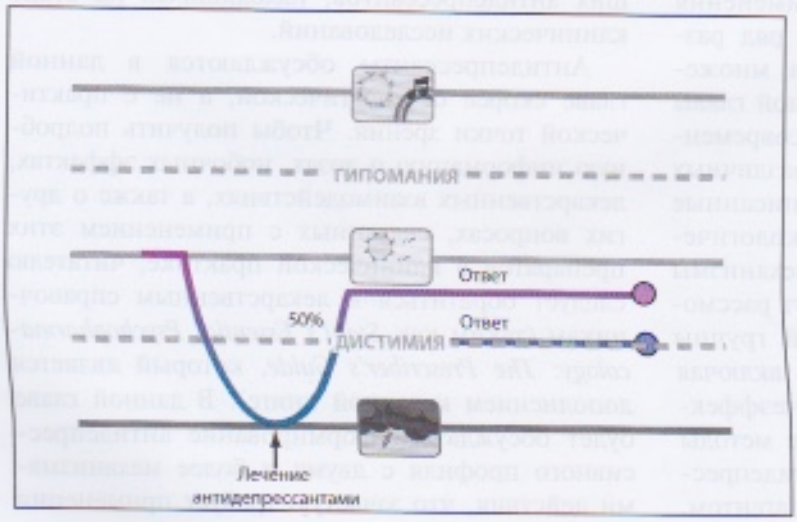


Рис. 7.1. Терапевтический ответ. Терапевтическим ответом при лечении депрессии называют снижение выраженности симптомов как минимум на 50%. Пациентам становится лучше, но они еще не достигли полноценной ремиссии. Ранее это считалось целью лечения депрессии

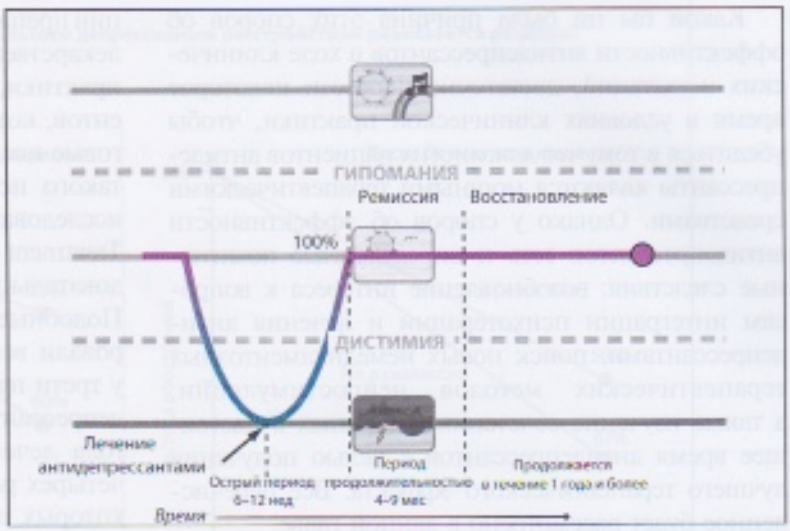


Рис. 7.2. Ремиссия. Если лечение депрессии приводит к исчезновению всех симптомов, то в течение первых нескольких месяцев такое состояние называют ремиссией, а затем, если оно сохраняется в течение более 6 мес, говорят о восстановлении (recovery). Такие пациенты не просто чувствуют себя лучше — они чувствуют себя хорошо. Однако их нельзя назвать выздоровевшими, поскольку депрессия может повториться. Сегодня целью лечения пациентов с депрессией является достижение ремиссии и восстановление

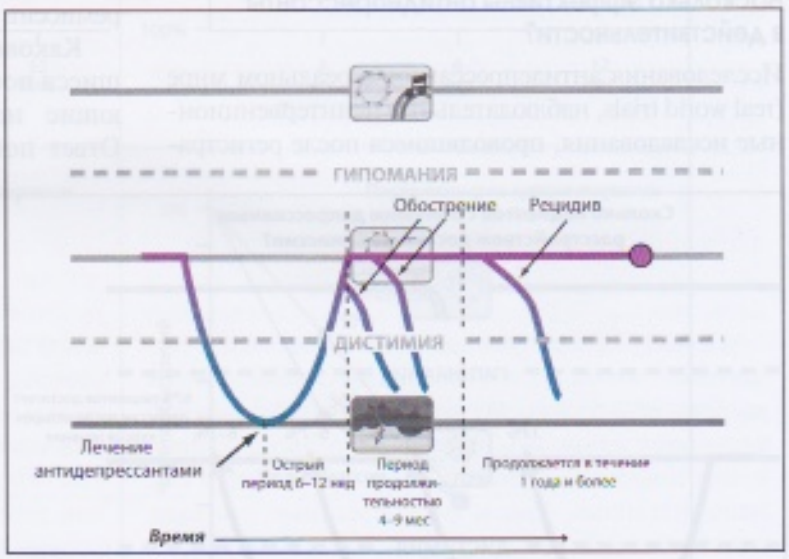


Рис. 7.3. Обострение и рецидив. Если депрессия возвращается, прежде чем разовьется полная ремиссия симптомов или в течение первых нескольких месяцев после наступления ремиссии, говорят об обострении. Если же депрессия возвращается после наступления стадии восстановления, речь идет о рецидиве

в условиях клинических испытаний, которые отличаются от условий клинической практики, поскольку пациенты наблюдаются еженедельно, часто в течение нескольких часов, вне зависимости от того, получают они антидепрессант или нет. Другие специалисты отмечают, что пациенты, принимающие участие в клинических испытаниях, могут быть симптоматическими добровольцами, которые не являются тяжелобольными и с клинической точки зрения представляют собой более простые случаи, чем пациенты из реальной повседневной клинической практики. На основании доказательств, полученных в ходе клинических исследований, критики психиатрии и психофармакологии утверждают, что антидепрессанты неэффективны и что их побочные эффекты и стоимость вообще не оправдывают их применения. Этот феномен снижающейся и неустойчивой эффективности, как у зарекомендовавших себя антидепрессантов, так и у новых препаратов, проходящих клинические испытания, все чаще вынуждает фармацевтическую промышленность отказываться от разработки новых антидепрессантов. Похоже, что эти дебаты затрагивают и пациентов, которые, по-видимому, теряют уверенность в эффективности антидепрессантов. До трети пациентов в условиях реальной клинической практики не выполняют предписаний врача по приему первого препарата. Из тех же пациентов, которые выполняют предписания врача, возможно, менее половины достигнет второго месяца лечения и, может быть, только четверть получит адекватную по продолжительности терапию, продолжающуюся 3 мес или более. Лишь одно мы знаем об антидепрессантах наверняка: они не действуют, если их не принимать. Таким образом, клиническая эффективность антидепрессантов снижается за счет несоблюдения условия продолжительности лечения в течение достаточно длительного периода времени, необходимого, для того чтобы дать препарату шанс подействовать.

Какой бы ни была причина этих споров об эффективности антидепрессантов в ходе клинических испытаний, достаточно провести некоторое время в условиях клинической практики, чтобы убедиться в том, что для многих пациентов антидепрессанты являются мощными терапевтическими средствами. Однако у споров об эффективности антидепрессантов есть и определенные позитивные следствия: возобновление интереса к вопросам интеграции психотерапии и лечения антидепрессантами, поиск новых немедикаментозных терапевтических методов нейростимуляции, а также изучение сочетания доступных в настоящее время антидепрессантов с целью получения лучшего терапевтического эффекта. Все перечисленное будет рассмотрено в данной главе.

Насколько эффективны антидепрессанты в действительности?

Исследования антидепрессантов в реальном мире (real world trials, наблюдательные неинтервенционные исследования, проводящиеся после регистрации препарата. — *Примеч. ред.*) оценивают действие лекарственных препаратов в условиях клинической практики, что предполагает наличие таких пациентов, которых обычно не включают в маркетинговые исследования антидепрессантов. Примером такого исследования антидепрессантов является исследование под названием STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, последовательные альтернативы в терапии депрессии). Подобные исследования недавно продемонстрировали весьма отрезвляющие результаты. Только у трети пациентов при назначении первого антидепрессанта развивается ремиссия. После целого года лечения с последовательным назначением четырех различных антидепрессантов, каждый из которых пациенты принимают в течение 12 нед, лишь две трети пациентов с депрессией достигают ремиссии (рис. 7.4).

Каковы самые частые симптомы, сохраняющиеся после лечения антидепрессантами и делающие невозможным достижение ремиссии? Ответ показан на рис. 7.5. К этим симптомам

Рис. 7.4. Показатели ремиссии при большом депрессивном расстройстве. Примерно одна треть пациентов с депрессией достигнет ремиссии после назначения любого антидепрессанта. К сожалению, для тех пациентов, которые не достигли ремиссии на первом этапе, вероятность достижения ремиссии при монотерапии другим антидепрессантом снижается с каждой из последующих попыток. Таким образом, после одного года лечения четырьмя последовательно назначаемыми антидепрессантами (в течение 12 нед каждый), ремиссия будет достигнута лишь у двух третей пациентов

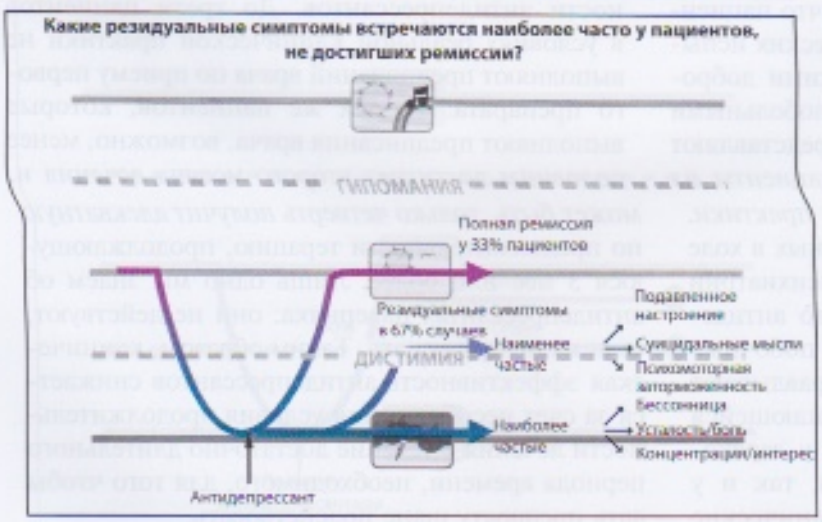


Рис. 7.5. Наиболее частые резидуальные симптомы. У пациентов, не достигающих ремиссии, наиболее распространены следующие резидуальные симптомы: бессонница, усталость, соматические жалобы болевого характера, проблемы с концентрацией и отсутствие интереса. Наименее распространенными резидуальными симптомами являются сниженное настроение, суицидальные мысли и психомоторная заторможенность

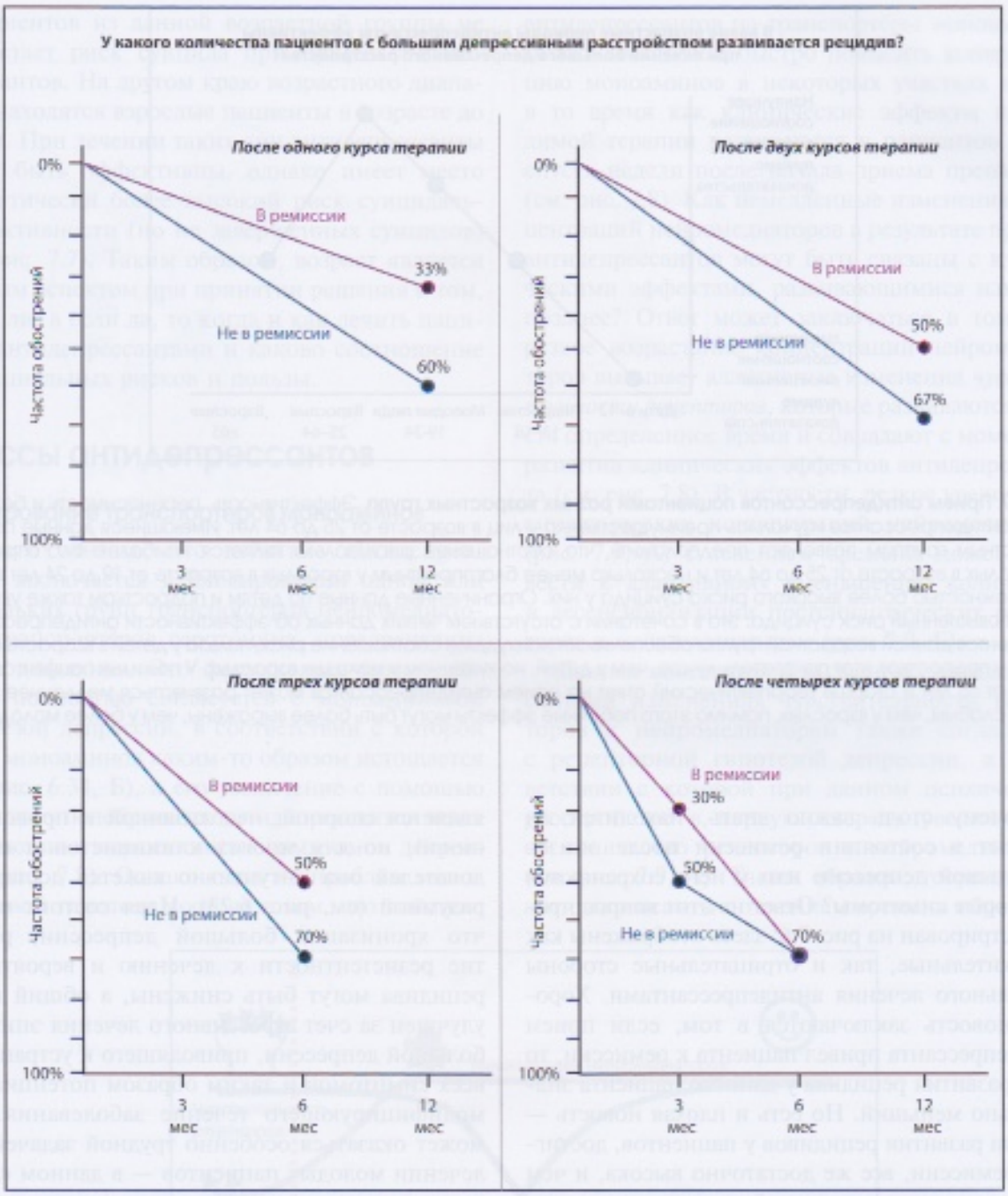


Рис. 7.6. Частота обострений. Частота обострений большой депрессии значительно меньше у пациентов, достигших ремиссии. Тем не менее риск рецидива сохраняется даже у пациентов в ремиссии, а вероятность обострения возрастает с увеличением количества попыток лечения, предпринятых с целью достижения ремиссии. Таким образом, частота обострений у пациентов, не достигших ремиссии, варьирует в диапазоне от 60% после 12 мес лечения одним препаратом до 70% после 6 мес лечения четырьмя препаратами. Для пациентов, достигших ремиссии частота рецидивов колеблется от всего 33% после 12 мес лечения одним препаратом вплоть до 70% после 6 мес лечения четырьмя препаратами. Иными словами, защитный характер ремиссии практически исчезает, если для достижения ремиссии требуется 4 курса лечения разными препаратами

относятся бессонница, усталость, множественные соматические жалобы болевого характера (хотя их и нет среди формальных диагностических критериев депрессии), а также проблемы с концентрацией и отсутствие интереса или мотивации. По-видимому, антидепрессанты достаточно хорошо помогают в улучшении сниженного настроения, а также в избавлении от суицидальных мыслей и психомоторной заторможенности (см. рис. 7.5).

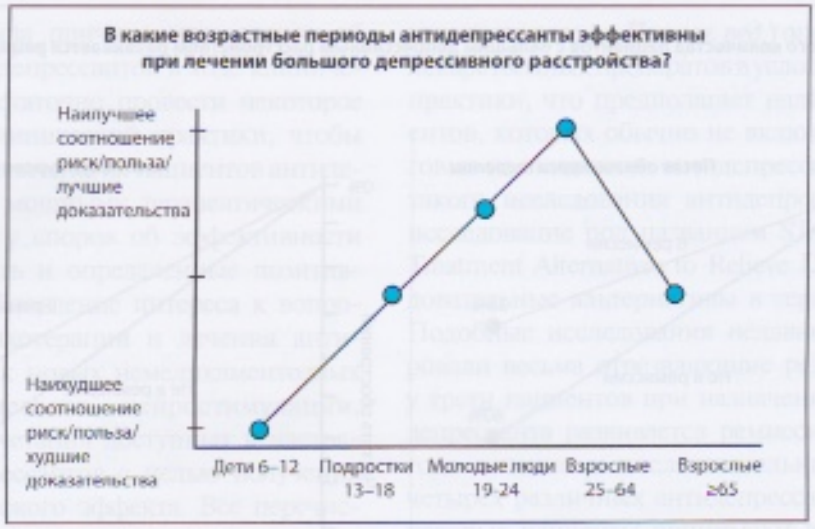


Рис. 7.7. Прием антидепрессантов пациентами разных возрастных групп. Эффективность, переносимость и безопасность антидепрессантов изучались преимущественно у лиц в возрасте от 25 до 64 лет. Имеющиеся данные по всем возрастным группам позволяют предположить, что соотношение риск/польза является наиболее благоприятным у взрослых в возрасте от 25 до 64 лет и несколько менее благоприятным у взрослых в возрасте от 19 до 24 лет в связи с возможностью более высокого риска суицида у них. Ограниченные данные по детям и подросткам также указывают на повышенный риск суицида; это в сочетании с отсутствием четких данных об эффективности антидепрессантов у пациентов данной возрастной группы обеспечивает наихудшее соотношение риск/польза у детей в возрасте от 6 до 12 лет, у подростков этот показатель лучше, чем у детей, но хуже, чем у молодых взрослых. У пожилых пациентов в возрасте от 65 лет и старше терапевтический ответ на прием антидепрессантов может развиваться медленнее и быть более слабым, чем у взрослых, помимо этого побочные эффекты могут быть более выражены, чем у более молодых лиц

Почему столь важно знать, находится ли пациент в состоянии ремиссии после эпизода большой депрессии или у него сохраняются некоторые симптомы? Ответ на этот вопрос проиллюстрирован на рис. 7.6: здесь отображены как положительные, так и отрицательные стороны длительного лечения антидепрессантами. Хорошая новость заключаются в том, если прием антидепрессанта привел пациента к ремиссии, то риск развития рецидива у данного пациента значительно меньший. Но есть и плохая новость — частота развития рецидивов у пациентов, достигших ремиссии, все же достаточно высока, и чем больше препаратов должен был принимать пациент для достижения ремиссии, тем выше эта частота рецидивов (см. рис. 7.6).

Подобные данные стимулировали исследователей и клиницистов к тому, чтобы целью лечения пациентов было, по возможности, достижение полной ремиссии (то есть устранение всех симптомов), а также к стремлению в случае большой депрессии начинать терапевтическое вмешательство как можно раньше — не только из милосердных побуждений облегчить страдания от симптомов депрессии, но еще из-за возможности предотвратить прогрессирование болезни с помощью агрессивного лечения. Концепция прогрессирования большой депрессии является спорной, недоказанной и провокационной, но для многих клиницистов и исследователей она интуитивно кажется достаточно разумной (см. рис. 6.23). Идея состоит в том, что хронизация большой депрессии, развитие резистентности к лечению и вероятность рецидива могут быть снижены, а общий исход улучшен за счет агрессивного лечения эпизодов большой депрессии, приводящего к устранению всех симптомов и таким образом потенциально модифицирующего течение заболевания. Это может оказаться особенно трудной задачей при лечении молодых пациентов — в данном случае соотношение связанных с применением антидепрессантов риска и пользы в настоящее время является предметом дискуссий (рис. 7.7).

Антидепрессанты и разные возрастные категории

Пациенты в возрасте от 25 до 64 лет имеют наибольший шанс достижения хорошего терапевтического ответа на антидепрессанты, а также их лучшей переносимости (см. рис. 7.7). Взрослые в возрасте 65 лет и старше могут не отвечать на антидепрессанты так быстро и хорошо, особенно если их первый эпизод начался в этом возрасте, а превалирующая симптоматика представлена отсутствием интересов или когнитивной дисфункцией, а не снижением настроения. Однако

у пациентов из данной возрастной группы не возрастает риск суицида при приеме антидепрессантов. На другом краю возрастного диапазона находятся взрослые пациенты в возрасте до 25 лет. При лечении таких лиц антидепрессанты могут быть эффективны, однако имеет место статистически более высокий риск суицидальной активности (но не завершенных суицидов) (см. рис. 7.7). Таким образом, возраст является важным аспектом при принятии решения о том, стоит ли, а если да, то когда и как лечить пациента антидепрессантами и каково соотношение потенциальных рисков и пользы.

Классы антидепрессантов

Блокирование транспортёров моноаминов

Принято считать, что действие антидепрессанта заключается в блокировании одной или нескольких групп транспортёров нейромедиаторов: транспортёров серотонина, норадреналина и/или дофамина. Это фармакологическое действие полностью согласуется с моноаминовой гипотезой депрессии, в соответствии с которой запас моноаминов каким-то образом истощается (см. рис. 6.34, Б), а его увеличение с помощью правильно подобранных антидепрессантов ведет к снижению выраженности симптомов депрессии (рис. 7.8). Однако одна из проблем моноаминовой гипотезы состоит в том, что действие антидепрессантов на транспортёры моноаминов может достаточно быстро повысить концентрацию моноаминов в некоторых участках мозга, в то время как клинические эффекты проводимой терапии развиваются у пациентов лишь спустя недели после начала приема препаратов (см. рис. 7.8). Как немедленные изменения концентраций нейромедиаторов в результате приема антидепрессантов могут быть связаны с клиническими эффектами, развивающимися намного позднее? Ответ может заключаться в том, что резкое возрастание концентраций нейромедиаторов вызывает адаптивные изменения *чувствительности рецепторов*, которые развиваются спустя определенное время и совпадают с моментом развития клинических эффектов антидепрессанта (см. рис. 7.8). В частности, резкое увеличение синаптических концентраций нейромедиатора (рис. 7.9, А) с течением времени может привести к адаптивному уменьшению количества и десенсибилизации постсинаптических рецепторов к нейромедиаторам (рис. 7.9, Б).

Данная концепция о вызванных антидепрессантами изменениях чувствительности рецепторов к нейромедиаторам также согласуется с рецепторной гипотезой депрессии, в соответствии с которой при данном психическом расстройстве в первую очередь увеличивается количество рецепторов к нейромедиаторам (см. рис. 7.9, А). Таким образом, теоретически антидепрессанты с течением времени обращают

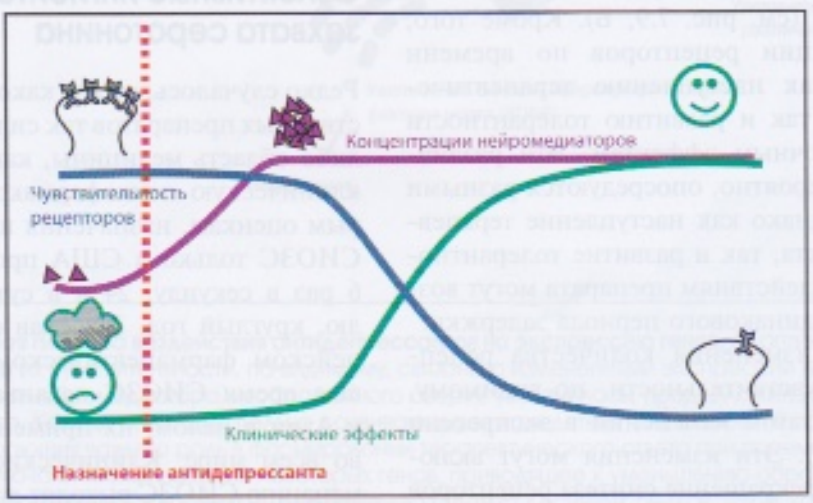


Рис. 7.8. Развитие эффектов антидепрессантов во времени. На этом рисунке представлены 3 кривые, отражающие развитие во времени трех эффектов антидепрессантов: клинических изменений, изменений концентраций нейромедиаторов, а также изменений чувствительности рецепторов. В частности, концентрации нейромедиаторов изменяются относительно быстро после введения антидепрессанта. При этом развитие клинических эффектов отстает во времени из-за десенсибилизации или уменьшения числа рецепторов к нейромедиаторам. Эта корреляция во времени между клиническими эффектами и изменением чувствительности рецепторов привела к развитию гипотезы о том, что изменения чувствительности рецепторов к нейромедиаторам могут фактически опосредовать клинические эффекты антидепрессантов. Клинические эффекты включают не только антидепрессивное и анксиолитическое действия, но и развитие толерантности к ранним побочным эффектам антидепрессантов

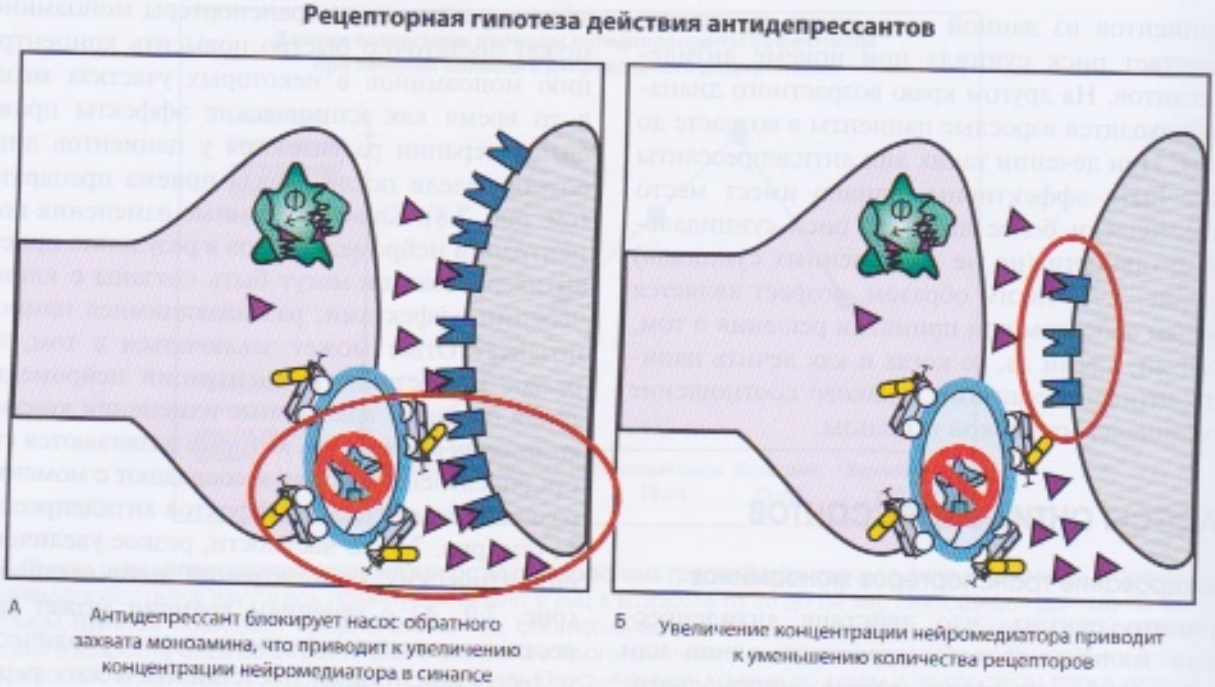


Рис. 7.9. Рецепторная гипотеза действия антидепрессантов. Хотя антидепрессанты вызывают немедленное увеличение концентраций моноаминов, терапевтические эффекты не развиваются сразу же после приема препаратов. Это может объяснить рецепторная гипотеза депрессии, согласно которой депрессия развивается вследствие увеличения количества рецепторов к моноаминам; соответственно, эффективность антидепрессанта может быть связана с уменьшением количества этих рецепторов, как показано здесь. (А) Блокирование антидепрессантом насоса обратного захвата моноамина приводит к увеличению концентрации нейромедиатора (в данном случае норадреналина), накапливающегося в синапсе. (Б) Повышенная доступность нейромедиаторов приводит к уменьшению количества рецепторов. Кривая адаптации рецепторов во времени согласуется как с отсроченными клиническими эффектами антидепрессанта, так и с развитием толерантности к побочным эффектам антидепрессанта

вспять это патологическое увеличение количества рецепторов (см. рис. 7.9, Б). Кроме того, процесс адаптации рецепторов по времени соответствует как наступлению терапевтического эффекта, так и развитию толерантности ко многим побочным эффектам. Эти различные эффекты, вероятно, опосредуются разными рецепторами, однако как наступление терапевтического эффекта, так и развитие толерантности к побочным действиям препарата могут возникнуть после одинакового периода задержки.

Адаптивные изменения количества рецепторов или их чувствительности, по-видимому, являются результатом изменений в экспрессии генов (рис. 7.10). Эти изменения могут включать не только прекращение синтеза рецепторов к нейромедиаторам, но и увеличение синтеза различных нейротрофических факторов, таких как BDNF (см. рис. 7.10), что уже обсуждалось в главе 6 и было показано на рис. 6.36–6.38. Эти механизмы в широком смысле могут быть применимы ко всем эффективным антидепрессантам, и, вероятно, они обеспечивают конечный общий путь действия этих препаратов.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Редко случалось, чтобы какой-либо класс лекарственных препаратов так сильно изменял какую-либо область медицины, как СИОЗС изменили клиническую психофармакологию. По некоторым оценкам, назначения препаратов из класса СИОЗС только в США происходят с частотой 6 раз в секунду, 24 ч в сутки, 7 дней в неделю, круглый год. Завоевав свое место на европейском фармацевтическом рынке, в настоящее время СИОЗС осваивают рынок Японии и Азии в целом, их применение увеличивается во всем мире. Клинические показания к применению СИОЗС выходят далеко за рамки большого депрессивного расстройства, охватывая, в частности, множество тревожных расстройств, а также предменструальное дисфорическое расстройство, расстройства пищевого поведения и ряд других. Эта группа представлена шестью основными химическими соединениями, которых объединяет общее свойство ингибирования обратного захвата серотонина. На основании

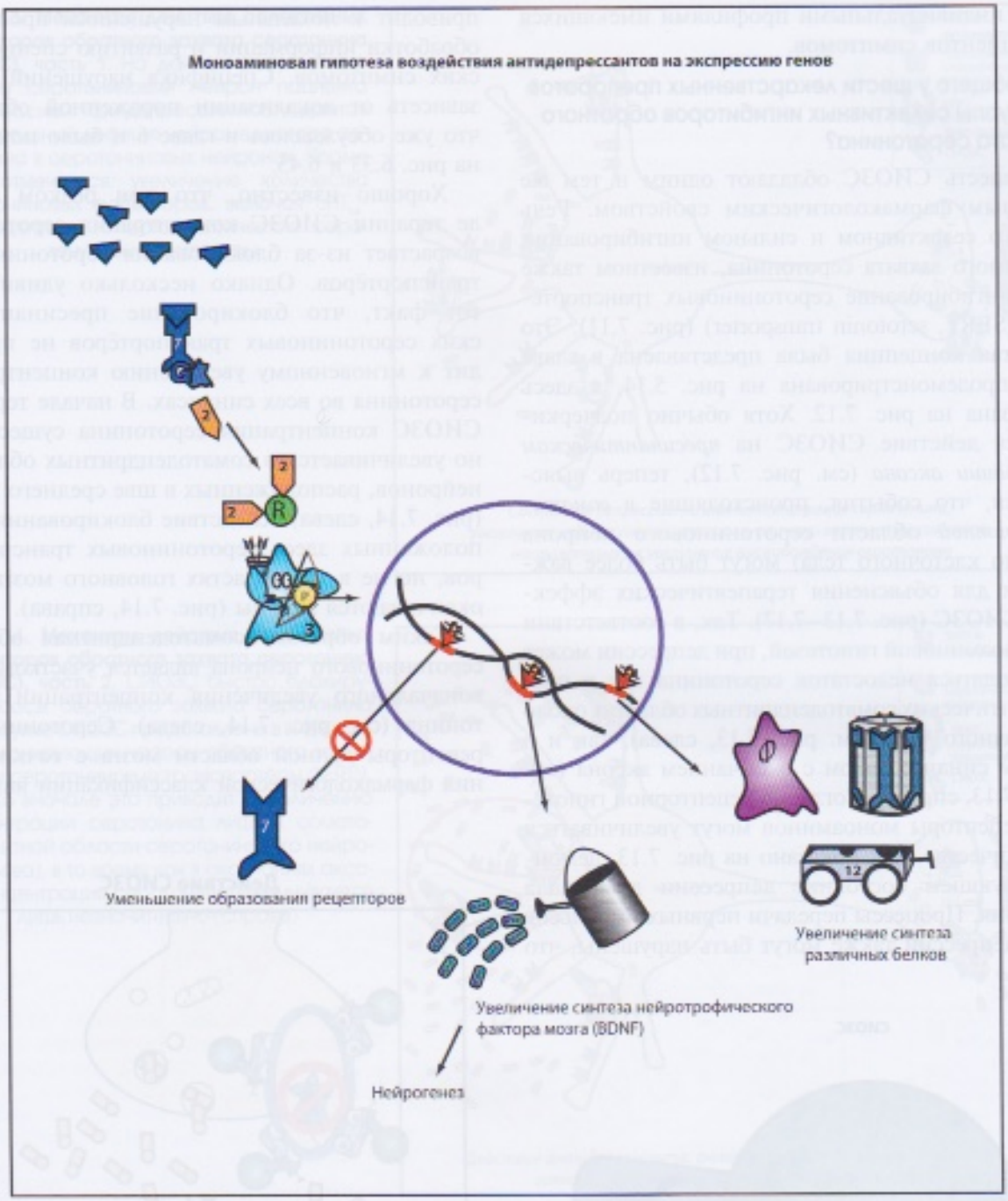


Рис. 7.10. Моноаминовая гипотеза воздействия антидепрессантов на экспрессию генов. Адаптивные изменения количества рецепторов или их чувствительности, по-видимому, связаны с изменениями экспрессии генов, как это показано здесь. Концентрация нейромедиатора, изображенного сверху, увеличилась, предположительно, вследствие действия антидепрессанта. Каскад последовательно развивающихся вследствие этого событий приводит к изменению экспрессии генов, играющих важную роль в формировании терапевтического ответа при приеме антидепрессантов. Данные изменения включают ингибирование некоторых генов, приводящее к уменьшению образования рецепторов, а также активацию других генов, что приводит к увеличению синтеза ключевых белков, таких как нейротрофический фактор мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor)

этого данные лекарственные препараты относят к одному классу — СИОЗС. Тем не менее каждый из этих шести лекарственных препаратов обладает уникальными фармакологическими свойствами, которые позволяют отличать их друг от друга. Сначала мы обсудим, что общего у этих шести препаратов, а затем рассмотрим их индивидуальные отличительные свойства, позволяющие грамотным специалистам сопоставить конкретные фармакологические профи-

ли с индивидуальными профилями имеющихся у пациентов симптомов.

Что общего у шести лекарственных препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина?

Все шесть СИОЗС обладают одним и тем же главным фармакологическим свойством. Речь идет о селективном и сильном ингибировании обратного захвата серотонина, известном также как ингибирование серотониновых транспортёров (SERT, serotonin transporter) (рис. 7.11). Это простая концепция была представлена в главе 5 и продемонстрирована на рис. 5.14, а здесь показана на рис. 7.12. Хотя обычно подчеркивается действие СИОЗС на *пресинаптическом окончании аксона* (см. рис. 7.12), теперь выясняется, что события, происходящие в *соматодендритной* области серотонинового нейрона (около клеточного тела) могут быть более важными для объяснения терапевтических эффектов СИОЗС (рис. 7.13–7.17). Так, в соответствии с моноаминовой гипотезой, при депрессии может наблюдаться недостаток серотонина как в пресинаптических соматодендритных областях около клеточного тела (см. рис. 7.13, слева), так и в самом синапсе рядом с окончанием аксона (см. рис. 7.13, справа). Согласно рецепторной гипотезе, рецепторы моноаминов могут увеличиваться в количестве, как показано на рис. 7.13, демонстрирующем состояние депрессии до начала лечения. Процессы передачи нервных импульсов при депрессии также могут быть нарушены, что приводит к локальным нарушениям процессов обработки информации и развитию специфических симптомов. Специфика нарушений будет зависеть от локализации пораженной области, что уже обсуждалось в главе 6 и было показано на рис. 6.33 и 6.45.

Хорошо известно, что при резком начале терапии СИОЗС концентрация серотонина возрастает из-за блокирования серотониновых транспортёров. Однако несколько удивителен тот факт, что блокирование пресинаптических серотониновых транспортёров не приводит к мгновенному увеличению концентрации серотонина во всех синапсах. В начале терапии СИОЗС концентрация серотонина существенно увеличивается в соматодендритных областях нейронов, расположенных в шве среднего мозга (рис. 7.14, слева) вследствие блокирования расположенных здесь серотониновых транспортёров, но не в тех областях головного мозга, где оканчиваются аксоны (рис. 7.14, справа).

Таким образом, соматодендритная область серотонинового нейрона является участком первоначального увеличения концентрации серотонина (см. рис. 7.14, слева). Серотониновые рецепторы данной области мозга с точки зрения фармакологической классификации являют-

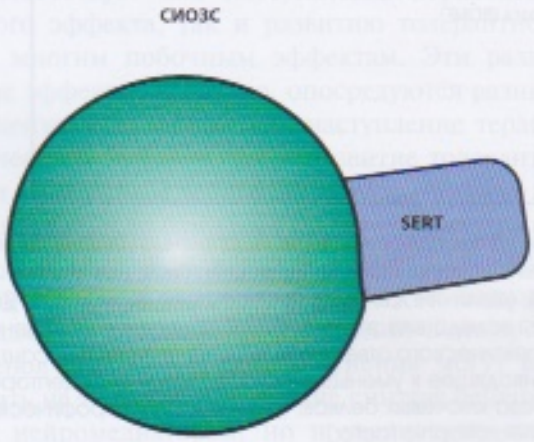


Рис. 7.11. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. На этом рисунке представлено основное свойство селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) — ингибирование обратного захвата серотонина. Хотя препараты данной группы обладают разными фармакологическими профилями, их всех объединяет общее свойство — ингибирование серотониновых транспортёров (SERT, serotonin transporter)

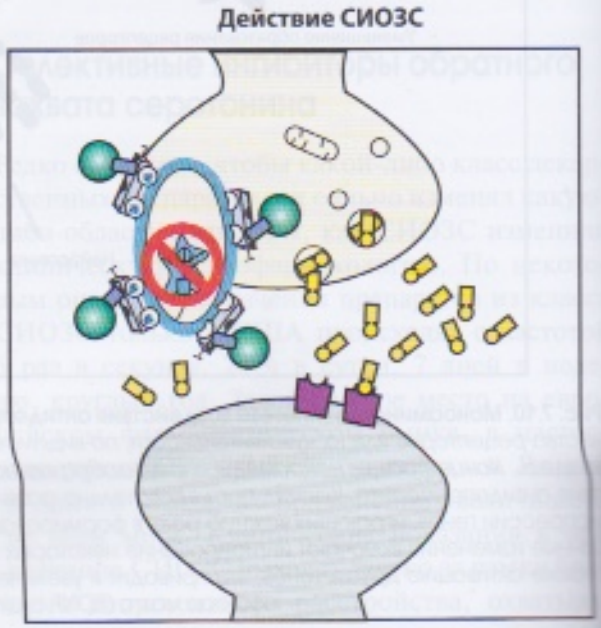


Рис. 7.12. Действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). На этом рисунке ингибирующие обратный захват серотонина части молекул СИОЗС показаны помещенными в насосы обратного захвата серотонина (серотониновые транспортёры, или SERT), что приводит к блокированию последних и обусловливает антидепрессивный эффект

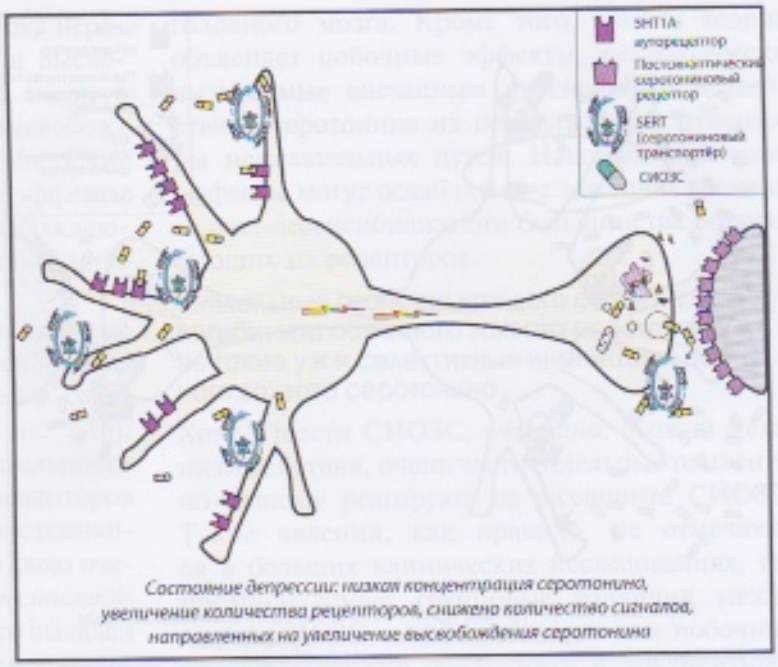


Рис. 7.13. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), часть 1. На данном рисунке изображен серотониновый нейрон пациента с депрессией. При депрессии наблюдается относительный дефицит нейромедиатора серотонина в серотониновых нейронах. Кроме того, отмечается увеличение количества серотониновых рецепторов, включая $5HT_{1A}$-ауторецепторы и постсинаптические серотониновые рецепторы

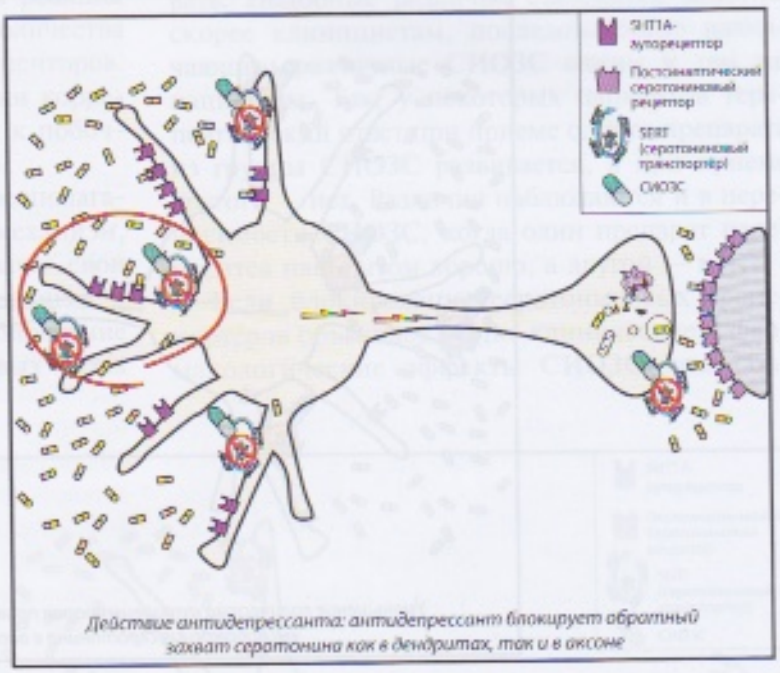


Рис. 7.14. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), часть 2. СИОЗС быстро блокируют насосы обратного захвата серотонина (на рисунке СИОЗС представлены в виде капсул, блокирующих насосы обратного захвата, или серотониновые транспортёры (SERT)). Однако вначале это приводит к увеличению концентрации серотонина лишь в соматодендритной области серотонинового нейрона (слева), в то время как в окончаниях аксона концентрация серотонина увеличивается лишь незначительно (справа)

ся $5HT_{1A}$-рецепторами, что было описано в главе 5 и проиллюстрировано на рис. 5.25. Увеличение концентрации серотонина в соматодендритной области стимулирует $5HT_{1A}$-ауторецепторы (см. рис. 7.14, слева). Эти немедленные фармакологические реакции, очевидно, не могут объяснить запаздывание терапевтического действия СИОЗС, однако они могут объяснить побочные эффекты СИОЗС, развивающиеся в начале лечения.

С течением времени усиленное воздействие серотонина на соматодендритные $5HT_{1A}$-ауторецепторы приводит к уменьшению их количества и снижению их чувствительности (рис. 7.15, слева). Эта десенсибилизация возникает в связи с тем, что увеличение концентрации серотонина распознается пресинаптическими $5HT_{1A}$-рецепторами, и данная информация передается к клеточным ядрам серотониновых нейронов. Реакция генома на эту информацию заключается в активации процессов, приводящих к десенсибилизации пресинаптических рецепторов с течением времени. Наступление этой десенсибилизации коррелирует по времени с началом терапевтического действия СИОЗС.

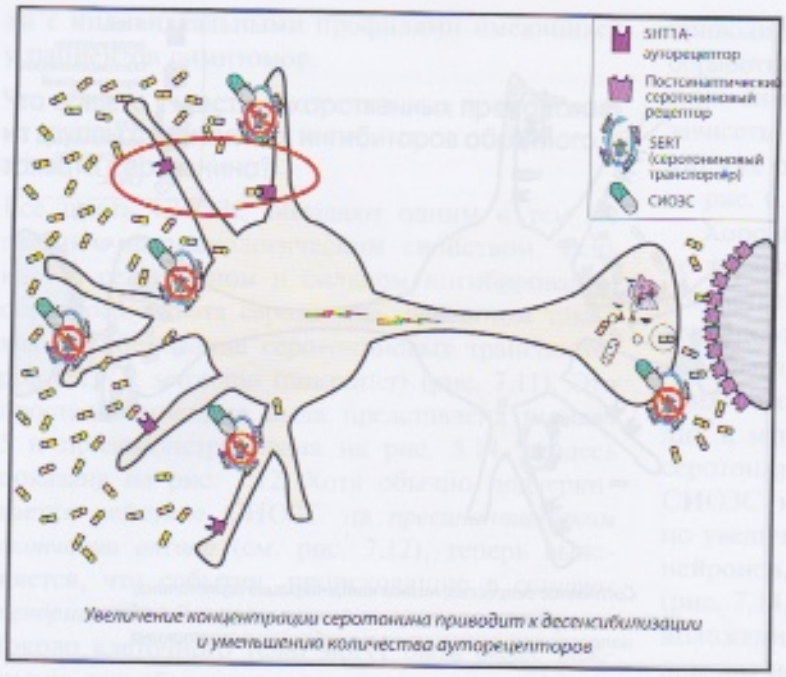


Рис. 7.15. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), часть 3. Результатом увеличения концентрации серотонина в соматодендритной области серотонинового нейрона (показано на рис. 7.14) являются десенсибилизация и уменьшение количества соматодендритных $5HT_{1A}$-ауторецепторов (обведено красным)

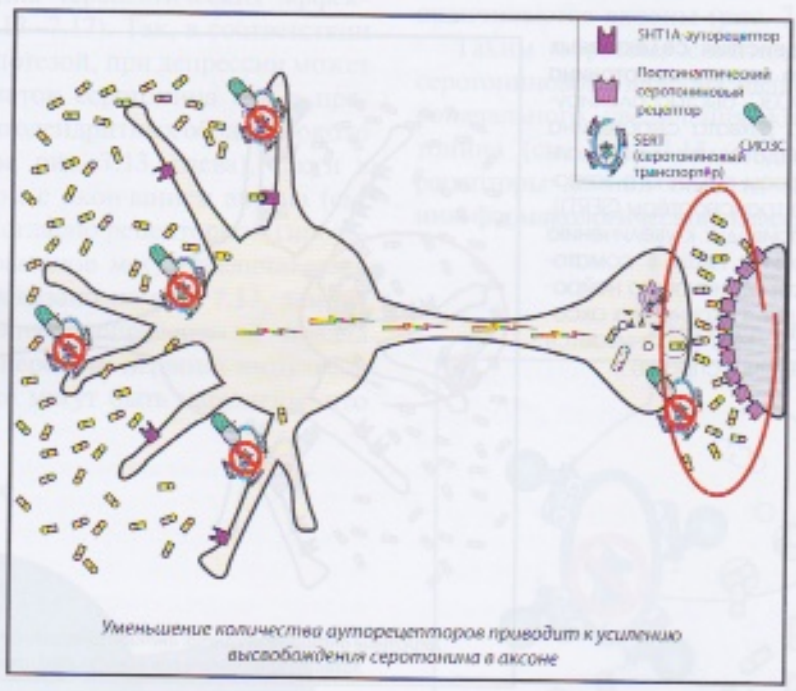


Рис. 7.16. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), часть 4. Уменьшение количества соматодендритных ауторецепторов (показано на рис. 7.15) способствует беспрепятственному прохождению импульса по серотониновому нейрону. Таким образом, поток нервных импульсов включается. Результатом этого становится высвобождение серотонина в окончаниях аксона (обведено красным). Однако это увеличение концентрации нейромедиатора в окончаниях аксона несколько запаздывает по сравнению с возрастанием концентрации серотонина в соматодендритной области серотонинового нейрона, что показано на рис. 7.14. Данная задержка обусловлена временем, которое необходимо, для того чтобы под влиянием соматодендритного серотонина уменьшилось количество $5HT_{1A}$-ауторецепторов и поток нервных импульсов в серотониновом нейроне включился. Эта задержка также объясняет, почему при приеме антидепрессантов не происходит немедленного устранения симптомов депрессии. Это явление также объясняет, почему при приеме СИОЗС усиление потока импульсов в серотониновых нейронах и увеличение концентрации серотонина в окончаниях аксонов отмечаются раньше, чем антидепрессивное действие препаратов

После того как соматодендритные $5HT_{1A}$-ауторецепторы оказываются десенсибилизированы, серотонин больше не может эффективно подавлять свое собственное высвобождение. А если серотонин больше не подавляет собственное высвобождение, серотониновые нейроны оказываются дезингибированы (рис. 7.16). Это приводит к массивному высвобождению серо-

тонина из аксонов и к увеличению потока нервных импульсов (молния на рис. 7.16 и высвобождение серотонина из окончаний аксонов справа). Иначе говоря, включается высвобождение серотонина из окончаний аксонов. Считается, что различные терапевтические эффекты СИОЗС опосредует серотонин, высвобождающийся в различных серотониновых проекциях головного мозга.

Пока пресинаптические соматодендритные $5HT_{1A}$-ауторецепторы остаются десенсибилизированными (см. рис. 7.15), концентрация серотонина в синапсах увеличивается (см. рис. 7.16), что также вызывает снижение чувствительности постсинаптических серотониновых рецепторов (рис. 7.17, справа). Эти различные постсинаптические серотониновые рецепторы, в свою очередь, посылают в клеточное ядро *постсинаптического* нейрона информацию о том, что выявлен серотонин (см. рис. 7.17, справа). В постсинаптическом нейроне реализуется схожая реакция генома, приводящая к уменьшению количества и снижению чувствительности этих рецепторов. Время развития этой десенсибилизации коррелирует с наступлением толерантности к побочным эффектам СИОЗС (см. рис. 7.17).

Таким образом, данная теория предполагает каскадный фармакологический механизм, благодаря которому СИОЗС оказывают свои терапевтические действия. Данный механизм — это мощное, но отсроченное дезингибирование высвобождения серотонина в ключевых путях головного мозга. Кроме того, данная теория объясняет побочные эффекты, гипотетически вызываемые внезапным интенсивным воздействием серотонина на нежелательные рецепторы нежелательных путей. Наконец, побочные эффекты могут ослабляться с течением времени за счет десенсибилизации большинства опосредующих их рецепторов.

Уникальные свойства каждого селективного ингибитора обратного захвата серотонина: не такие уж и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Хотя у шести СИОЗС, очевидно, схожий механизм действия, очень часто отдельные пациенты по-разному реагируют на различные СИОЗС. Такие явления, как правило, не отмечаются в больших клинических исследованиях, где предполагаемые групповые различия между двумя СИОЗС в эффективности или побочных эффектах сложно обнаружить и документировать. Подобные различия становятся заметны скорее клиницистам, последовательно назначающим различные СИОЗС одним и тем же пациентам. Так, у некоторых пациентов терапевтический ответ при приеме одного препарата из группы СИОЗС развивается, а при приеме другого — нет. Различия наблюдаются и в переносимости СИОЗС, когда один препарат переносится пациентом хорошо, а другой — нет.

Если блокирование серотониновых транспортёров объясняет общие клинические и фармакологические эффекты СИОЗС, что объ-

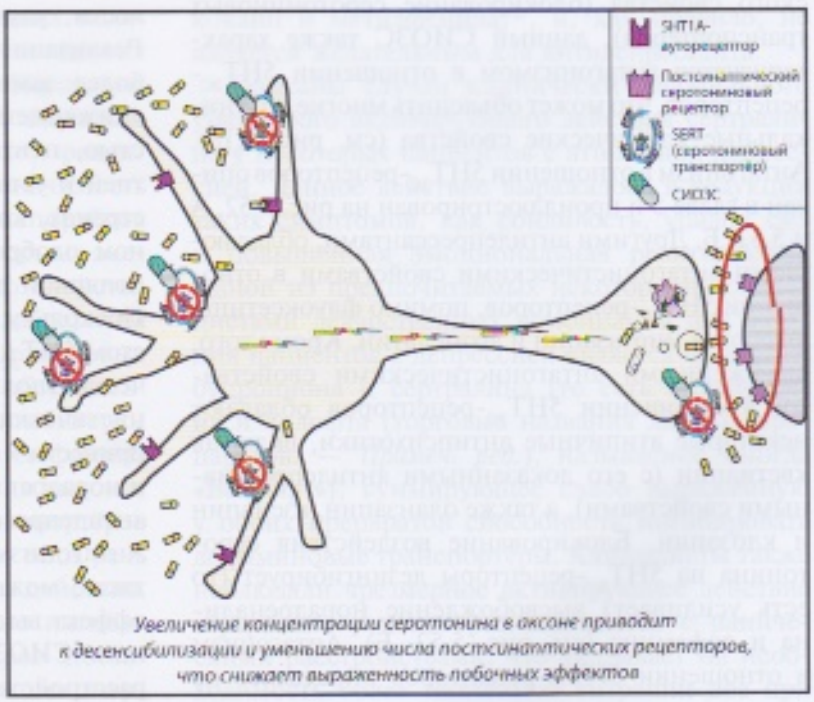


Рис. 7.17. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), часть 5. Итак, СИОЗС заблокировали насос обратного захвата серотонина (серотониновый транспортёр (SERT), как показано на рис. 7.14), привели к повышению концентрации соматодендритного серотонина (см. рис. 7.14), вызвали десенсибилизацию соматодендритных $5HT_{1A}$-ауторецепторов (см. рис. 7.15), включили поток нейрональных импульсов (см. рис. 7.16) и привели к усилению высвобождения серотонина из окончаний аксонов (см. рис. 7.16). Финальной частью механизма действия (показана здесь) может являться десенсибилизация постсинаптических серотониновых рецепторов, которая лежит в основе уменьшения числа побочных эффектов и развития толерантности

ясняет их различия? Хотя общепризнанного объяснения часто наблюдаемых клинических различий в эффективности и переносимости различных СИОЗС у отдельных пациентов нет, имеет смысл рассматривать те фармакологические характеристики шести СИОЗС, по которым они отличаются, в качестве возможной причины широкого спектра индивидуальных реакций пациентов на различные препараты этой группы (рис. 7.18–7.23). Помимо блокирования серотониновых транспортёров, каждый СИОЗС обладает дополнительными фармакологическими свойствами. При этом не существует двух СИОЗС, у которых эти дополнительные фармакологические свойства были бы одинаковыми. Есть мнение, что эти дополнительные профили связывания отвечают за различия в эффективности и переносимости отдельных СИОЗС, однако это еще предстоит доказать. Тем не менее данная возможность приводит к формулированию провокационных гипотез и предоставляет рациональные основания тем специалистам, которые пробуют назначать не один, а разные препараты этой группы, вместо того чтобы думать, что «все они одинаковые». Иногда эмпирические попытки назначения различных СИОЗС позволяют наилучшим образом индивидуально подобрать препарат для пациента.

Флуоксетин: селективный ингибитор обратного захвата серотонина со свойствами антагониста $5HT_{2C}$-рецепторов

Помимо своего основного фармакологического свойства (блокирование серотониновых транспортёров), данный СИОЗС также характеризуется антагонизмом в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов, что может объяснить многие его уникальные клинические свойства (см. рис. 7.18). Антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов описан в главе 5 и проиллюстрирован на рис. 5.52, А и 5.52, Б. Другими антидепрессантами, обладающими антагонистическими свойствами в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов, помимо флуоксетина, являются миртазапин и агомелатин. Кроме того, выраженными антагонистическими свойствами в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов обладают некоторые атипичные антипсихотики, включая кветиапин (с его доказанными антидепрессивными свойствами), а также оланзапин, азенапин и клозапин. Блокирование воздействия серотонина на $5HT_{2C}$-рецепторы дезингибирует (то есть усиливает) высвобождение норадреналина и дофамина (см. рис. 5.52, Б). Антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов определяет не только терапевтические эффекты флуоксетина, но и профиль его переносимости.

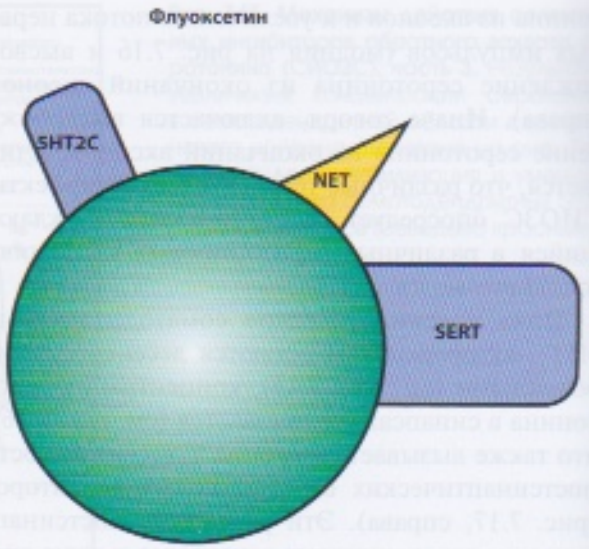


Рис. 7.18. Флуоксетин. Помимо ингибирования обратного захвата серотонина, флуоксетин способен блокировать обратный захват норадреналина, а также оказывать антагонистическое действие на серотониновые $5HT_{2C}$-рецепторы. Активирующие эффекты флуоксетина могут быть связаны с его действием на $5HT_{2C}$-рецепторы. Ингибирование обратного захвата норадреналина может проявляться клинически только при применении высоких доз. Кроме того, флуоксетин ингибирует цитохромы CYP 2D6 и 3A4

Благоприятной стороной $5HT_{2C}$-антагонизма является общее активирующее действие. Многие пациенты уже после приема первой дозы ощущают прилив энергии и уменьшение усталости, улучшение концентрации и внимания. Реализация данного механизма, вероятно, наиболее заметна у депрессивных пациентов со снижением позитивного аффекта, сонливостью, психомоторной заторможенностью, апатией и усталостью (см. рис. 6.46). В некоторых странах, комбинация флуоксетина с оланзапином одобрена для лечения резистентной униполярной депрессии и биполярной депрессии. Поскольку оланзапин также является антагонистом $5HT_{2C}$-рецепторов (см. рис. 5.46), теоретически вполне возможно, что суммация антагонистических свойств обоих препаратов может привести к усилению высвобождения дофамина и норадреналина в коре, что будет опосредовать антидепрессивные эффекты этой комбинации. Антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов также может обусловливать антибулимический эффект высоких доз флуоксетина — единственного СИОЗС, одобренного для лечения этого расстройства пищевого поведения.

Неблагоприятной стороной антагонизма в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов является та же активация. Отмечено, что у пациентов с ажитацией, бессонницей и тревогой этот препарат может вызывать нежелательную активацию, усиливающую симптомы и способную провоцировать панические атаки.

Другие уникальные свойства флуоксетина (см. рис. 7.18) связаны со слабо выраженной способностью блокировать обратный захват норадреналина, что может стать клинически значимым при применении очень высоких доз. Флуоксетин имеет длительный период полувыведения (2–3 дня), а у активного метаболита флуоксетина он еще длиннее (2 нед). Длительный период полувыведения может быть преимуществом, поскольку это снижает выраженность реакций отмены, описанных при резком прекращении терапии некоторыми СИОЗС. Однако данная характеристика также подразумевает, что при прекращении терапии требуется более продолжительное время для выведения из организма препарата и его активных метаболитов. Это следует учитывать при планируемой замене данного антидепрессанта на другой препарат, например, на ИМАО. Флуоксетин доступен не только в форме для ежедневного приема, но и в форме для перорального приема 1 раз в неделю.

Сертралин: селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибирующий дофаминовый транспортёр и связывающийся с σ_1-рецепторами

Этот СИОЗС имеет два дополнительных механизма действия, отличающих его от других препаратов данной группы: ингибирование дофаминовых транспортёров (DAT, dopamine transporter) и связывание с сигма-1 (σ_1) рецепторами (см. рис. 7.19). Клиническая значимость ингибирования дофаминовых транспортёров сертралином представляется некоторым экспертам сомнительной, поскольку это свойство у данного препарата выражено слабее, чем его способность ингибировать серотониновые транспортёры. Однако, как будет обсуждаться далее, в разделе, посвященном ингибиторам обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНД), остается неясно, является ли высокая степень занятости дофаминовых транспортёров необходимой или даже желательной, если речь идет об усилении антидепрессивного действия. Так, возможно, даже незначительного ингибирования дофаминовых транспортёров достаточно для обеспечения более высокого энергетического потенциала, улучшения мотивации и концентрации, особенно если учитывать, что данное свойство дополняется ингибированием серотониновых транспортёров. Сильное ингибирование дофаминовых транспортёров является свойством психостимуляторов, таких как кокаин и метилфенидат[P], и, как правило, не является желательным для антидепрессанта.

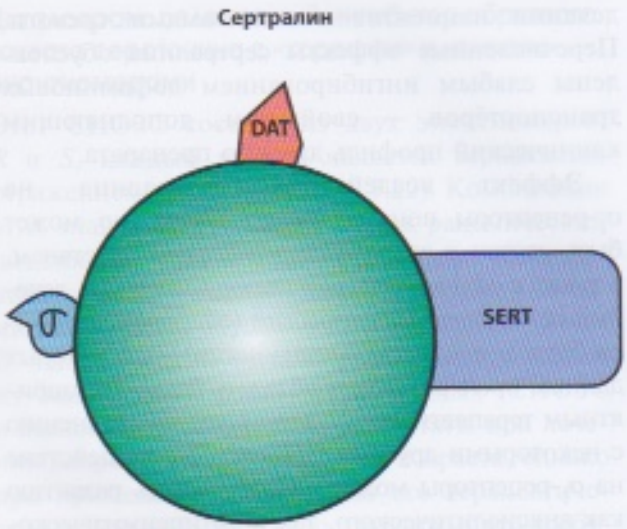


Рис. 7.19. Сертралин. Помимо обратного захвата серотонина, сертралин обладает способностью ингибировать обратный захват дофамина и связываться с σ-рецепторами. Клиническое значение блокирования сертралином обратного захвата дофамина неизвестно, но возможно оно способствует повышению энергетического потенциала, мотивации и концентрации. Свойства, связанные с воздействием на σ-рецепторы, связывают с анксиолитическим действием и эффективностью препарата при лечении пациентов с психотической депрессией

Описаны случаи клинически желательного умеренного активирующего действия сертралина у некоторых пациентов с атипичной депрессией. Данное действие выражалось в редукции таких симптомов, как сонливость, упадок сил и повышенная эмоциональная реактивность. Одной из предпочитаемых некоторыми клиницистами лекарственных комбинаций для лечения пациентов с депрессией является сочетание бупропиона и сертралина [то есть Веллбутрина и Золофта (торговые названия данных препаратов. — *Примеч. ред.*), называемое иногда «Веллофт»], суммирующее слабо выраженную у обоих препаратов способность ингибировать дофаминовые транспортёры. Клиницисты также наблюдали чрезмерное активирующее действие сертралина у некоторых пациентов с паническими расстройствами, что указывает на необходимость более медленной титрации доз при

лечении пациентов с симптомами тревоги. Перечисленные эффекты сертралина обусловлены слабым ингибированием дофаминовых транспортёров — свойством, дополняющим клинический профиль данного препарата.

Эффект воздействия сертралина на σ_1-рецепторы понятен не до конца, но может быть связан с его анксиолитическим действием, а также с эффектами, развивающимися при лечении психотических депрессий (сопровождающихся бредом и/или галлюцинациями), при которых данный препарат может обладать более благоприятным терапевтическим действием по сравнению с некоторыми другими СИОЗС. Это воздействие на σ_1-рецепторы может способствовать развитию как анксиолитического, так и антипсихотического эффектов, как будет описано далее, в разделе, посвященном флувоксамину.

Пароксетин: селективный ингибитор обратного захвата серотонина, обладающий мускариновым антихолинергическим действием и ингибирующий норадреналиновые транспортёры

Многие клиницисты предпочитают данный СИОЗС при лечении пациентов с симптомами тревоги. В начале лечения он, как правило, обладает более выраженным успокаивающим, даже седативным действием по сравнению с активирующими эффектами флуоксетина и сертралина, о которых говорилось выше. Умеренное антихолинергическое действие пароксетина, по-видимому, отражается на его клиническом профиле (см. рис. 7.20). Пароксетин также является слабым ингибитором норадреналиновых транспортёров (NET, norepinephrine transporter), что, вероятно, вносит свой вклад в его эффективность при лечении депрессии, особенно в случае применения высоких доз. Преимущества сочетания ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина будут обсуждаться далее, в разделе, посвященном селективным ИОЗСН. Возможно, ингибирование пароксетином норадреналиновых транспортёров (от слабого до умеренного) может вносить важный вклад в реализацию его антидепрессивного действия.

Пароксетин ингибирует фермент синтетазу оксида азота, что теоретически может вызывать сексуальную дисфункцию, особенно у мужчин. Пароксетин также печально известен тем, что при резком прекращении терапии данным препаратом развивается реакция отмены, проявляющаяся такими симптомами, как акатизия, беспокойство, желудочно-кишечные нарушения, головокружение, ощущение покалывания. Эти эффекты проявляются особенно ярко при

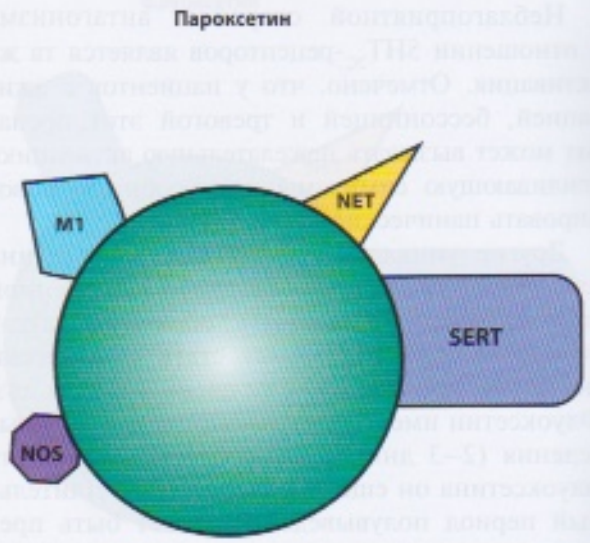


Рис. 7.20. Пароксетин. Помимо ингибирования обратного захвата серотонина, пароксетин обладает некоторым антихолинергическим эффектом (M_1), который может оказывать успокаивающее или даже седативное действие. Помимо этого, пароксетин способен слабо ингибировать обратный захват норадреналина, что также определяет антидепрессивный эффект. Кроме того, препарат ингибирует фермент синтетазу оксида азота (NOS, nitric oxide synthetase), что обусловливает развитие сексуальной дисфункции. Пароксетин также является мощным ингибитором цитохрома CYP 2D6

внезапном прекращении долгосрочного лечения высокими дозами препарата. Данные явления, по-видимому, связаны не только с ингибированием серотониновых транспортёров. Все СИОЗС могут вызывать реакции отмены. Однако у пароксетина данный эффект, скорее всего, обусловлен дополнительным влиянием антихолинергической «отдачи» при быстрой отмене препарата. Пароксетин доступен в формах с контролируемым высвобождением, что может значительно уменьшить некоторые побочные эффекты, включая реакции отмены.

Флувоксамин: селективный ингибитор обратного захвата серотонина, связывающийся с σ_1-рецепторами

Этот СИОЗС был одним из первых представителей данной группы лекарственных препаратов и выпускался по всему миру в качестве средства для лечения депрессии. Однако в США флувоксамин никогда не получал официального одобрения для лечения депрессии — здесь он был признан более подходящим для лечения обсессивно-компульсивного и тревожных расстройств. Уникальным свойством связывания у флувоксамина, как и у сертралина, является его взаимодействие с σ_1-участками, однако у флу-

воксамина это свойство выражено значительно сильнее, чем у сертралина (см. рис. 7.21). Физиологическая функция σ_1-участков до сих пор остается загадкой, эти участки иногда шутливо называют «сигма-энигма», однако есть мнение, что их функционирование связано с развитием тревоги и психоза. Пока не до конца понятно, как определить, агонистом или антагонистом σ_1-участков является лекарственный препарат. Однако недавние исследования позволяют предполагать, что флувоксамин может быть агонистом σ_1-рецепторов и что данное свойство может способствовать реализации дополнительного фармакологического эффекта, объясняющего хорошо известные анксиолитические свойства флувоксамина. Флувоксамин, как и сертралин, может применяться при лечении психотической депрессии, обладая в этом отношении преимуществами перед другими препаратами группы СИОЗС.

На сегодняшний день флувоксамин доступен в формах с контролируемым высвобождением, что делает возможным однократный прием препарата, в отличие от форм с немедленным высвобождением, имеющих более короткий период полувыведения и требующих двукратного приема лекарственного препарата в течение дня. Помимо этого, недавние исследования флувоксамина с контролируемым высвобождением продемонстрировали впечатляющую частоту развития ремиссий при лечении обсессивно-компульсивных и тревожных расстройств, а также меньшую степень седации при применении высоких доз.

Циталопрам: селективный ингибитор обратного захвата серотонина с «хорошим» и «плохим» энантиомерами

Этот СИОЗС состоит из двух энантиомеров, *R* и *S*, каждый из них является зеркальным отражением другого (см. рис. 7.22). Комбинация этих энантиомеров известна, как рацемический циталопрам, или просто циталопрам, обладающий умеренно выраженными антигистаминными свойствами, обусловленными энантиомером *R*. Рацемический циталопрам является одним из наиболее хорошо переносимых СИОЗС и демонстрирует хорошие результаты при лечении депрессии у лиц пожилого возраста, однако при применении низких доз его терапевтическое действие бывает недостаточным, что требует повышения дозы для оптимизации лечения. Однако повышение дозы ограничено в связи с потенциальной опасностью удлинения интервала *QTc*. Эти данные позволяют предположить, что содержание энантиомера *R* нежелательно для циталопрама. Некоторые фармакологические данные свидетельствуют о том, что при взаимодействии с серотониновыми транспортёрами энантиомер *R* не только не блокирует их, но и мешает это делать активному энантиомеру *S*. Это может приводить к ослаблению ингибирования серотониновых транспортёров, уменьшению концентрации серотонина в синапсах, а также, возможно, снижать терапевтический эффект, особенно при применении низких доз препарата.

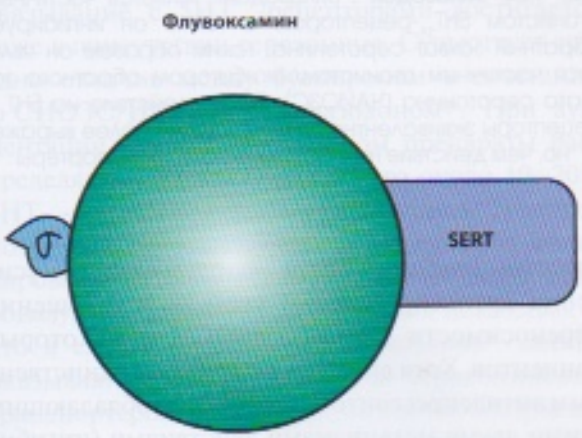


Рис. 7.21. Флувоксамин. Дополнительные свойства флувоксамина включают воздействие на σ_1-рецепторы, которое обусловливает анксиолитический эффект и эффективность при психотических депрессиях, а также ингибирование цитохромов CYP 1A2 и 3A4

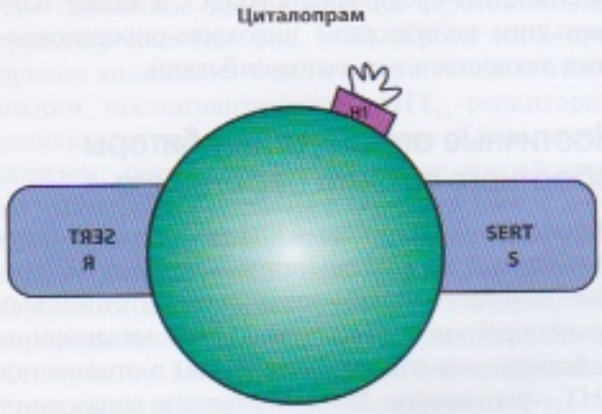


Рис. 7.22. Циталопрам. Циталопрам состоит из двух энантиомеров, *R* и *S*. Энантиомер *R* обладает слабым антигистаминным действием, и способен в слабой степени ингибировать цитохром CYP 2D6

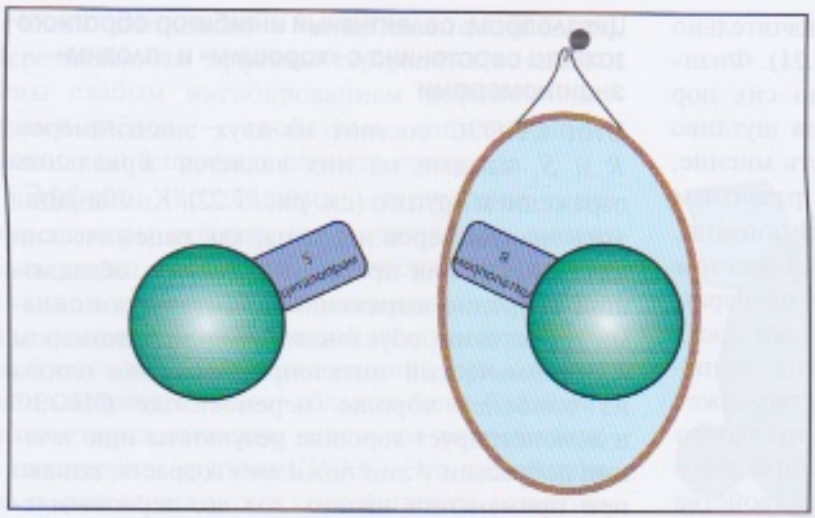


Рис. 7.23. Эсциталопрам. Энантиомеры циталопрама *R* и *S* являются зеркальными отражениями друг друга, однако имеют несколько отличающиеся клинические свойства. Энантиомер *R* обладает слабыми антигистаминными свойствами и в незначительной степени способен ингибировать цитохром CYP 2D6, в то время как энантиомер *S* не обладает такими свойствами. Энантиомеры *R* и *S* также могут отличаться по степени воздействия на серотониновые транспортёры. Энантиомер циталопрама *S* был выделен и выпущен на фармацевтический рынок как антидепрессант эсциталопрам

Эсциталопрам: квинтэссенция селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Решение проблемы улучшения свойств рацемического циталопрама заключалось в устранении нежелательного энантиомера *R*. Полученный препарат известен как эсциталопрам, поскольку он состоит только из чистых активных энантиомеров *S* (рис. 7.23). Это привело к устранению антигистаминных свойств. У эсциталопрама также нет ограничений по применению высоких доз из-за риска удлинения интервала *QTc*. Кроме того, удаление потенциально мешающего изомера *R* делает минимальную дозу эсциталопрама более предсказуемо эффективной. Таким образом, эсциталопрам является СИОЗС, у которого практически все фармакологические эффекты, по-видимому, можно объяснить ингибированием серотониновых транспортёров. Эсциталопрам обладает, пожалуй, лучшей переносимостью среди всех СИОЗС, а также наименьшим количеством цитохром-опосредованных лекарственных взаимодействий.

Частичные агонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина

Вилазодон® — это новый антидепрессант, представленный на фармацевтическом рынке США. Он сочетает ингибирование серотониновых транспортёров с дополнительным механизмом действия — частичным агонизмом в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов. По этой причине вилазодон® называют ЧАИОЗС (частичным агонистом/ингибитором обратного захвата серотонина) (рис. 7.24). Сочетание ингибирования обратного захвата серотонина с частичным агонизмом в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов уже давно

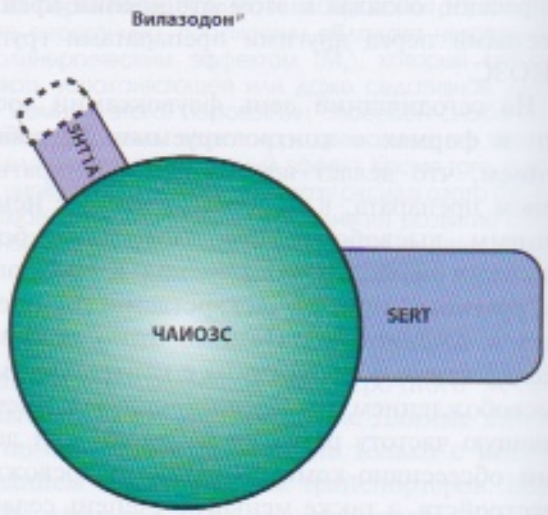
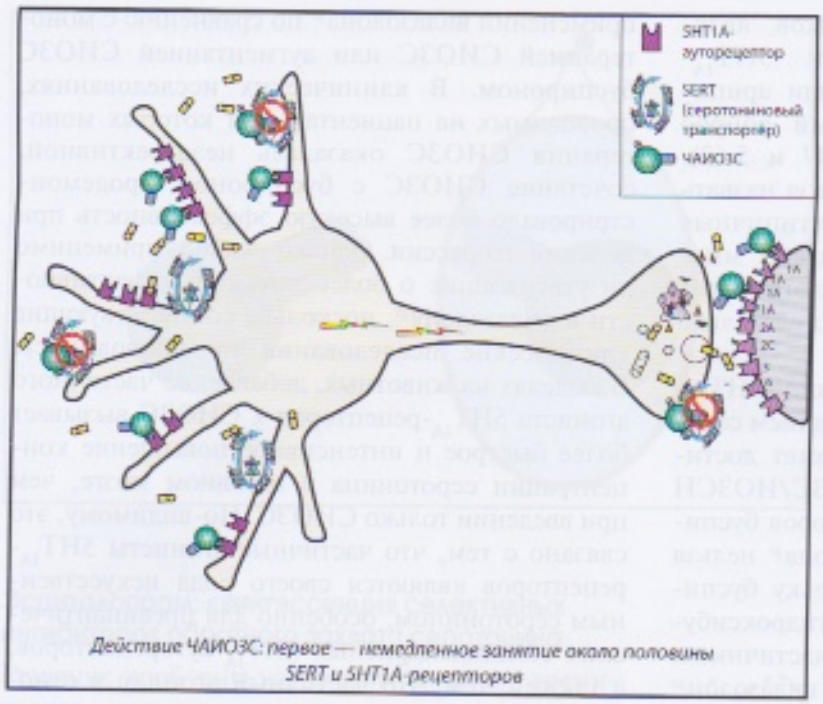


Рис. 7.24. Вилазодон®. Вилазодон® является частичным агонистом $5HT_{1A}$-рецепторов, а также он ингибирует обратный захват серотонина; таким образом он является частичным агонистом/ингибитором обратного захвата серотонина (ЧАИОЗС). Его воздействие на $5HT_{1A}$-рецепторы эквивалентно по силе и даже более выражено, чем действие на серотониновые транспортёры

известно клиницистам и используется для усиления антидепрессивных свойств и улучшения переносимости СИОЗС/ИОЗСН у некоторых пациентов. Хотя вилазодон® является единственным антидепрессантом, достоверно обладающим этими двумя механизмами действиями (ингибирование серотониновых транспортёров в сочетании с частичным агонизмом в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов), в прошлом подобного рода эффекты достигались за счет дополнительного

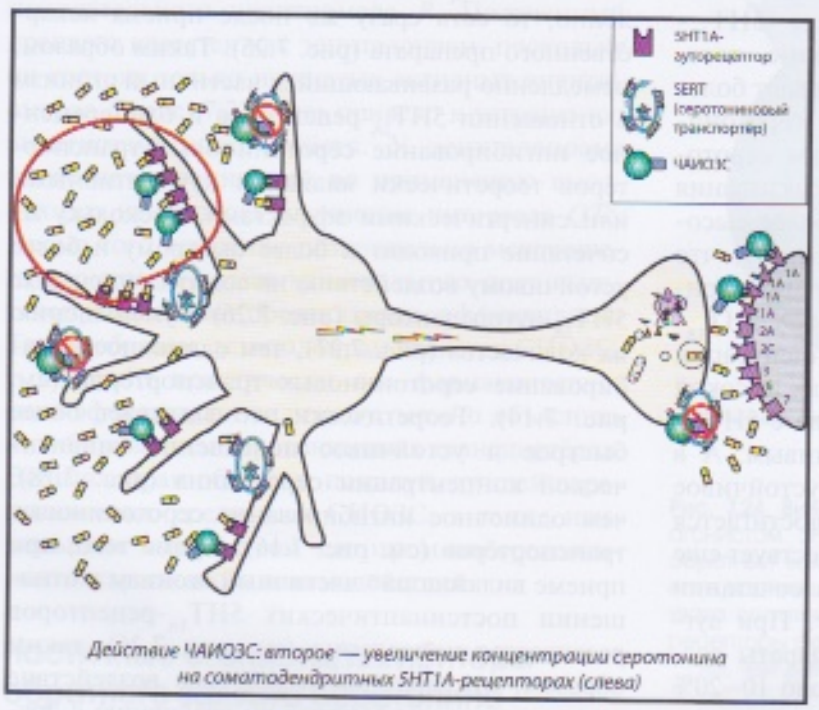
назначения атипичных антипсихотиков, являющихся частичными агонистами $5HT_{1A}$-рецепторов, таких как кветиапин или арипипразол, к СИОЗС/ИОЗСН (данный вопрос обсуждался в главе 5: см. рис. 5.47 и 5.62). Однако назначение вилазодона® нельзя назвать аналогичной мерой, поскольку атипичные антипсихотические препараты обладают множеством дополнительных фармакологических эффектов, и лишь часть из них желательна (см. рис. 5.47 и 5.62).

Частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов в сочетании с ингибированием серотониновых транспортёров также может достигаться за счет аугментации СИОЗС/ИОЗСН частичным агонистом $5HT_{1A}$-рецепторов буспироном. Однако назначение вилазодона® нельзя назвать аналогичной мерой, поскольку буспирон и его активный метаболит 6-гидроксибуспирон являются более слабыми частичными агонистами $5HT_{1A}$-рецепторов, чем вилазодон® и при применении терапевтических доз связываются с меньшим количеством $5HT_{1A}$-рецепторов, чем вилазодон®. Кроме того, буспирон и 6-гидроксибуспирон обладают более низкой аффинностью связывания с серотониновыми $5HT_{1A}$-рецепторами, чем сам серотонин, в то время как аффинность связывания вилазодона® с этими рецепторами более высока, чем у серотонина. Из этого следует, что аугментация СИОЗС/ИОЗСН буспироном приводит к более устойчивому связыванию с $5HT_{1A}$-рецепторами в условиях низкой концентрации серотонина, в то время как в условиях высокой концентрации серотонина связывание с $5HT_{1A}$-рецепторами будет не столь устойчивым. А в случае назначения вилазодона®, устойчивое связывание с $5HT_{1A}$-рецепторами достигается даже в присутствии серотонина. Существует еще одно отличие между буспироном в сочетании с СИОЗС/ИОЗСН и вилазодоном®. При аугментации СИОЗС буспироном препараты распределяются таким образом, что около 10–20% $5HT_{1A}$-рецепторов оказываются заняты буспироном, а 80% серотониновых транспортёров заблокированы СИОЗС. Проведенные на людях нейровизуализационные исследования показывают, что в случае применения вилазодона® заняты оказываются около половины серотониновых транспортёров и $5HT_{1A}$-рецепторов. Неизвестно, объясняет ли это клинически значимые различия между монотерапией вилазодоном® и аугментацией СИОЗС/ИОЗСН буспироном. Однако данный факт может объяснить более низкую частоту сексуальной дисфункции при применении вилазодона® по сравнению с монотерапией СИОЗС или аугментацией СИОЗС буспироном. В клинических исследованиях, проводимых на пациентах, для которых монотерапия СИОЗС оказалась неэффективной, сочетание СИОЗС с буспироном продемонстрировало более высокую эффективность при лечении депрессии. Однако неясно, применимо ли утверждение о более высокой эффективности к вилазодону®, поскольку соответствующие клинические исследования не проводились. В моделях на животных, добавление частичного агониста $5HT_{1A}$-рецепторов к СИОЗС вызывает более быстрое и интенсивное повышение концентрации серотонина в головном мозге, чем при введении только СИОЗС. По-видимому, это связано с тем, что частичные агонисты $5HT_{1A}$-рецепторов являются своего рода искусственным серотонином, особенно для пресинаптических соматодендритных $5HT_{1A}$-ауторецепторов, а также с тем, что частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов развивается немедленно, то есть сразу же после приема лекарственного препарата (рис. 7.25). Таким образом, немедленно развивающийся частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов и одновременное ингибирование серотониновых транспортёров теоретически являются кумулятивными или синергическими эффектами, поскольку их сочетание приводит к более быстрому и более устойчивому воздействию на соматодендритные $5HT_{1A}$-ауторецепторы (рис. 7.26) и уменьшению их количества (рис. 7.27), чем одиночное ингибирование серотониновых транспортёров (см. рис. 7.14). Теоретически это вызывает более быстрое и устойчивое повышение синаптической концентрации серотонина (рис. 7.28), чем одиночное ингибирование серотониновых транспортёров (см. рис. 7.16). Кроме того, при приеме вилазодона® частичный агонизм в отношении постсинаптических $5HT_{1A}$-рецепторов развивается немедленно (см. рис. 7.26), таким образом, препарат оказывает свое воздействие на эти рецепторы быстрее по сравнению с другим типом стимуляции — отсроченным действием полного агониста, которое оказывает сам серотонин в случае одиночного ингибирования серотониновых транспортёров (см. рис. 7.16). Стимуляция $5HT_{1A}$-рецепторов в последующем приводит к усилению высвобождения дофамина (рис. 7.29), что обсуждалось в главе 5 и было проиллюстрировано на рис. 5.15, В и 5.16, В. Возможно именно с этим связано наблюдаемое снижение частоты сексуальной дисфункции у пациентов, лечение которых сочетает ингиби-



Действие ЧАИОЗС: первое — немедленное занятие около половины SERT и 5HT1A-рецепторов

Рис. 7.25. Механизм действия частичных агонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина (ЧАИОЗС), часть 1. Частичные агонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина практически сразу после начала приема занимают около половины серотониновых транспортёров (SERT) и около половины серотониновых $5HT_{1A}$-рецепторов



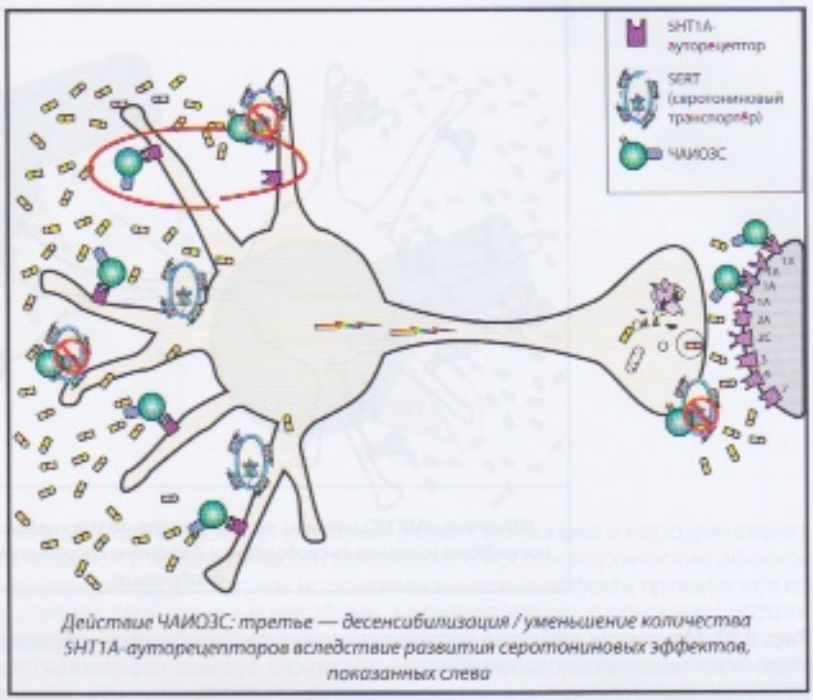
Действие ЧАИОЗС: второе — увеличение концентрации серотонина на соматодендритных 5HT1A-рецепторах (слева)

Рис. 7.26. Механизм действия частичных агонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина (ЧАИОЗС), часть 2. Блокирование серотониновых транспортёров (SERT) вызывает повышение концентрации серотонина сначала в соматодендритной области серотонинового нейрона (слева)

рование серотониновых транспортёров с частичным агонизмом в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов, по сравнению с пациентами, лечение которых представлено одиночным ингибированием серотониновых транспортёров.

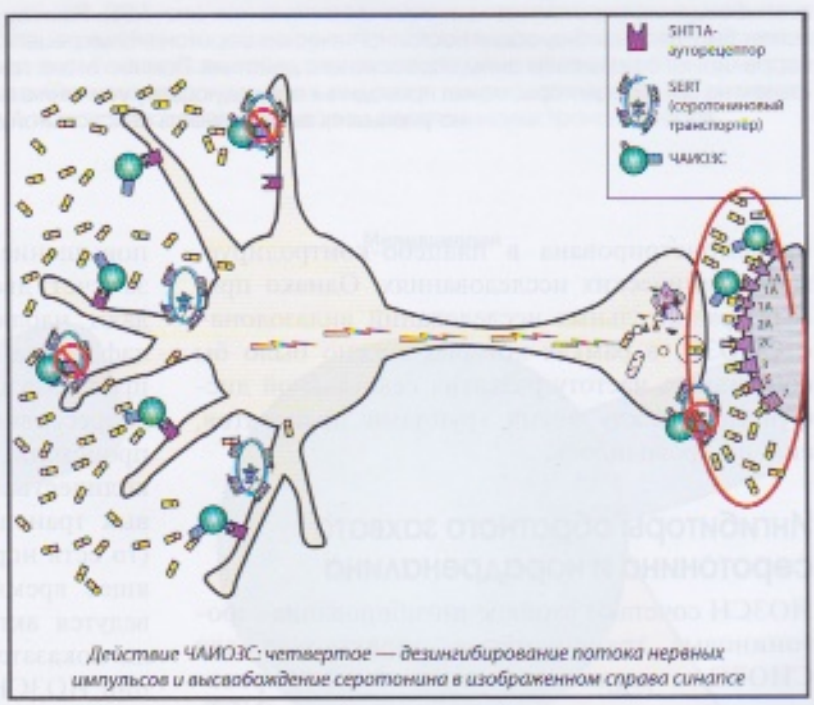
Теоретически механизмы действия ЧАИОЗС могли бы приводить к более быстрому развитию антидепрессивного эффекта, если исходить из предположения о том, что быстрое повышение концентрации серотонина связано с быстрым развитием антидепрессивного эффекта. Однако клинические исследования не подтверждают этого. Быстрое повышение концентрации серотонина плохо переносится, особенно из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Поэтому титрование дозы до достижения полной дозировки должно быть медленным, что препятствует быстрому нача-

Рис. 7.27. Механизм действия частичных агонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина (ЧАИОЗС), часть 3. Результатом увеличения концентрации серотонина в соматодендритной области серотонинового нейрона (показано на рис. 7.26) является десенсибилизация или уменьшение количества соматодендритных $5HT_{1A}$-ауторецепторов (обведено красным кругом)



Действие ЧАИОЗС: третье — десенсибилизация / уменьшение количества 5HT1A-ауторецепторов вследствие развития серотониновых эффектов, показанных слева

Рис. 7.28. Механизм действия частичных агонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина (ЧАИОЗС), часть 4. Из-за уменьшения количества соматодендритных рецепторов (показано на рис. 7.27) ничто больше не ингибирует поток импульсов в серотониновом нейроне. Таким образом, поток нервных импульсов включается. Результатом этого становится высвобождение серотонина из окончания аксона (обведено красным кругом)



Действие ЧАИОЗС: четвертое — дезингибирование потока нервных импульсов и высвобождение серотонина в изображенном справа синапсе

лу антидепрессивного действия. Теоретически механизмы действия ЧАИОЗС могли бы приводить к более высокой антидепрессивной эффективности, чем при одиночном селективном ингибировании серотониновых транспортёров, подобно тому, как это было описано на примере аугментации СИОЗС буспироном. Однако это еще не было продемонстрировано в прямых сравнительных исследованиях вилазодона® и СИОЗС. И наконец, механизмы действия ЧАИОЗС теоретически могли бы приводить к меньшей частоте развития сексуальной дисфункции, в связи с менее выраженным ингибированием серотониновых транспортёров, чем у СИОЗС, а также за счет развивающихся впоследствии благоприятных дофаминергических эффектов. Низкая частота развития сексуальной дисфункции при приеме вилазодона® была

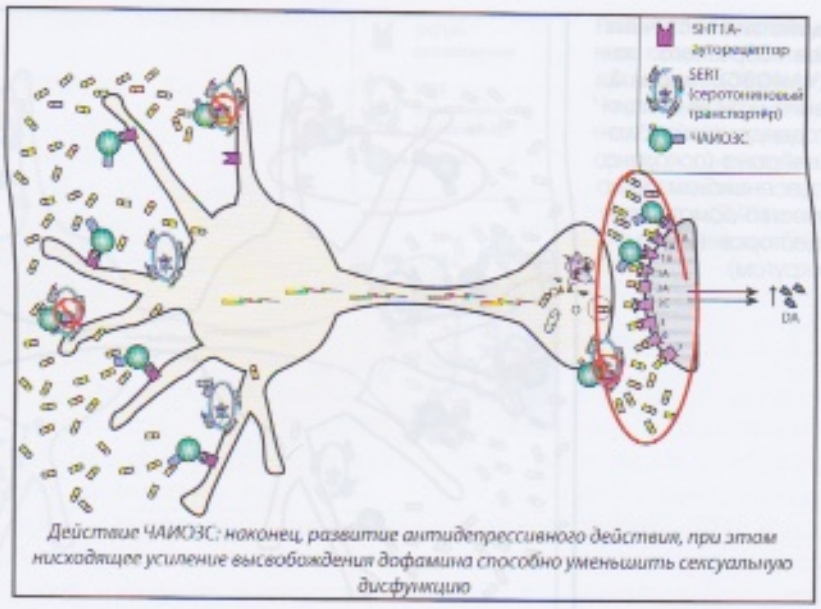


Рис. 7.29. Механизм действия частичных агонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина (ЧАИОЗС), часть 5. Итак, частичные агонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина заблокировали серотониновый транспортёр (SERT) (см. рис. 7.25), увеличили концентрацию соматодендритного серотонина (см. рис. 7.26), десенсибилизировали соматодендритные $5HT_{1A}$-ауторецепторы (см. рис. 7.27), включили поток нервных импульсов (см. рис. 7.28) и увеличили высвобождение серотонина из окончаний аксона (см. рис. 7.28). Последним шагом (показан здесь в красном круге) может быть десенсибилизация постсинаптических серотониновых рецепторов. Временные рамки данного процесса коррелируют с развитием антидепрессивного действия. Помимо этого, преобладание эффектов, связанных с воздействием на $5HT_{1A}$-рецепторы, может приводить к последующему усилению высвобождения дофамина, которое способно уменьшить выраженность сексуальной дисфункции

продемонстрирована в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Однако прямых сравнительных исследований вилазодона[P] с СИОЗС, в рамках которых можно было бы сопоставить частоту развития сексуальной дисфункции между двумя группами препаратов, еще не проводилось.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ИОЗСН сочетают стойкое ингибирование серотониновых транспортёров, характерное для СИОЗС, с различной степенью ингибирования норадреналиновых транспортёров (NET, norepinephrine transporter) (рис. 7.30–7.33). Теоретически добавление нового свойства — ингибирования норадреналиновых транспортёров — к ингибированию серотониновых транспортёров, может приносить некоторое терапевтическое преимущество, поскольку один механизм способен повысить эффективность другого за счет увеличения доступа этих антидепрессантов к моноаминовым нейротрансмиттерным системам во многих областях головного мозга. Практическое указание на повышение антидепрессивной эффективности за счет двойных моноаминовых механизмов дают наблюдения за действием ИОЗСН венлафаксина. По мере увеличения дозы данного препарата часто отмечается более высокая антидепрессивная эффективность, что теоретически происходит за счет все большего и большего количества ингибированных норадреналиновых транспортёров по мере повышения дозы (то есть норадреналиновое усиление). В настоящее время среди клиницистов и экспертов ведутся активные дискуссии о том, являются ли показатели достижения ремиссии при терапии ИОЗСН более высокими, чем при терапии СИОЗС, а также о том, являются ли ИОЗСН более эффективными, чем другие препараты, применяемые для лечения пациентов с депрессией, для которых терапия СИОЗС оказалась неэффективной. Одна из областей, где ИОЗСН продемонстрировали явную эффективность, а СИОЗС нет, — это лечение различных болевых синдромов. ИОЗСН также могут обладать более высокой эффективностью, чем СИОЗС, при лечении вазомоторных симптомов, связанных с перименопаузой, хотя это установлено не настолько достоверно.

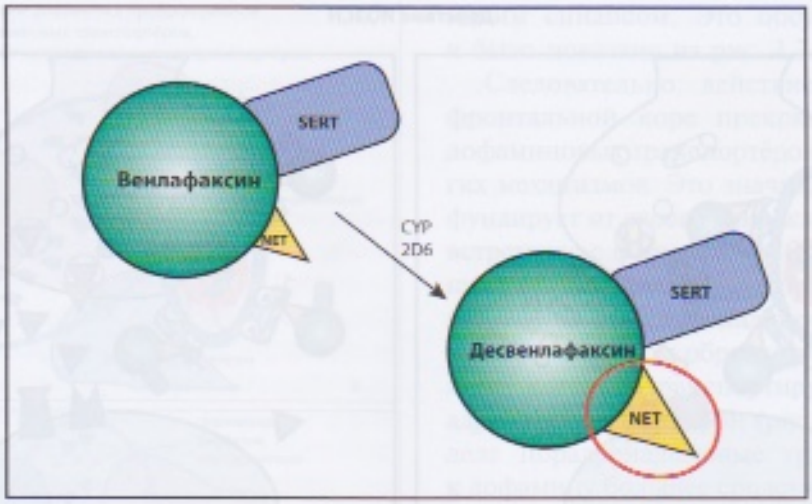


Рис. 7.30. Венлафаксин и десвенлафаксин. Венлафаксин ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, то есть в одном лекарственном препарате сочетаются 2 терапевтических механизма. Серотонинергические эффекты венлафаксина проявляются уже при применении низких доз, тогда как норадренергические эффекты проявляются по мере повышения дозы. Венлафаксин превращается в свой активный метаболит, десвенлафаксин, с помощью цитохрома CYP 2D6. Как и венлафаксин, десвенлафаксин ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, но норадренергические эффекты у него более выражены по сравнению с серотонинергическими, что отличает его от венлафаксина. Как правило, после приема венлафаксина концентрация десвенлафаксина в плазме крови оказывается примерно в 2 раза выше, чем концентрация венлафаксина. Однако эти показатели широко варьируют в зависимости от генетических полиморфизмов цитохрома CYP 2D6, а также от приема лекарственных препаратов, являющихся ингибиторами или индукторами цитохрома CYP 2D6. Таким образом, степень ингибирования норадреналиновых транспортёров при приеме венлафаксина непредсказуема. В настоящее время десвенлафаксин разрабатывается в качестве самостоятельного лекарственного препарата. Он является более мощным ингибитором обратного захвата норадреналина, чем венлафаксин, оставаясь при этом мощным ингибитором серотониновых транспортёров

Дулоксетин

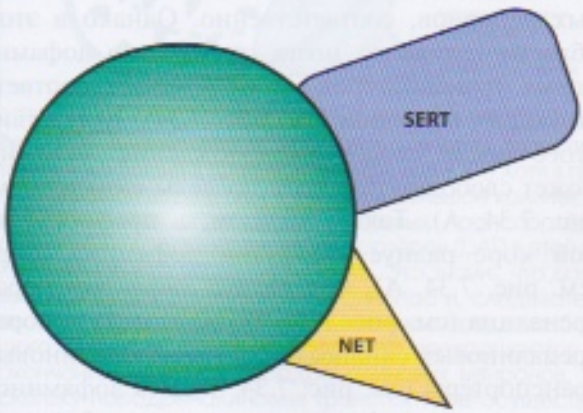


Рис. 7.31. Дулоксетин. Дулоксетин ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина. Его норадренергические эффекты могут быть связаны с эффективностью данного препарата при лечении симптомов физической боли. Дулоксетин также является ингибитором цитохрома CYP 2D6

Милнаципран

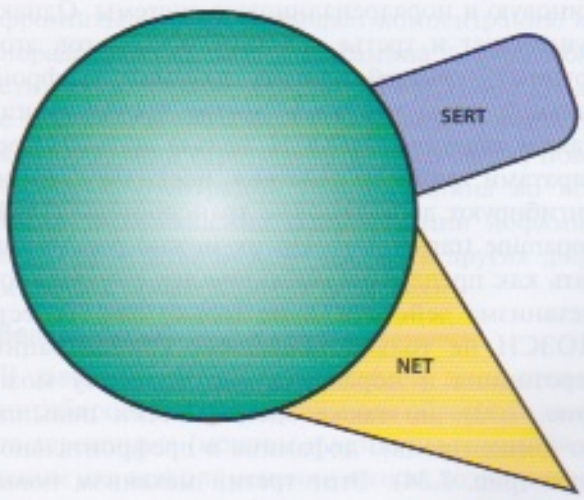


Рис. 7.32. Милнаципран. Милнаципран ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, являясь при этом более сильным ингибитором норадреналиновых транспортёров (NET), а не серотониновых транспортёров (SERT). Мощное ингибирование норадреналиновых транспортёров может быть связано с эффективностью данного препарата при лечении симптомов физической боли

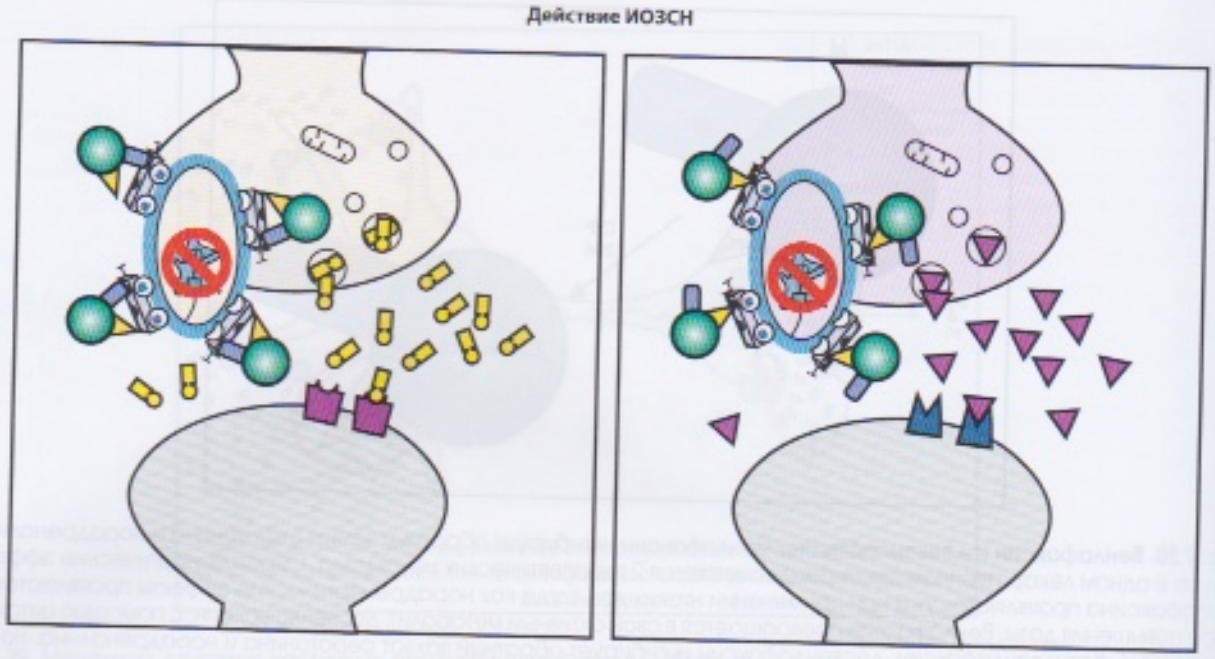


Рис. 7.33. Действие ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). На рисунке продемонстрировано двойное действие ИОЗСН. Части молекул ИОЗСН, ингибирующие обратный захват серотонина (левая панель) и норадреналина (правая панель), связываются с соответствующими насосами обратного захвата. В результате оба вида насосов блокируются и лекарственный препарат обеспечивает антидепрессивный эффект

Ингибирование норадреналиновых транспортёров увеличивает концентрацию дофамина в префронтальной коре

ИОЗСН называют препаратами двойного действия, поскольку они воздействуют на серотониновую и норадреналиновую системы. Однако существует и третье действие препаратов этой группы — воздействие на дофамин префронтальной коры (но не в других частях мозга). Таким образом, ИОЗСН нельзя назвать препаратами тройного действия, поскольку они не ингибируют дофаминовые транспортёры (DAT, dopamine transporter). Но их можно рассматривать как препараты, имеющие два с половиной механизма действия, а не только два. То есть ИОЗСН не только повышают концентрацию серотонина и норадреналина по всему мозгу (рис. 7.33), но также специфически повышают концентрацию дофамина в префронтальной коре (рис. 7.34). Этот третий механизм повышения концентрации дофамина в важной области мозга, связанной с некоторыми симптомами депрессии, теоретически следует рассматривать как еще одно фармакологическое преимущество ИОЗСН, повышающее их эффективность при лечении большой депрессии.

Каким образом ингибирование норадреналиновых транспортёров увеличивает концентрацию дофамина в префронтальной коре? Ответ показан на рис. 7.34. В префронтальной коре ингибиторы серотониновых и норадреналиновых транспортёров присутствуют в изобилии на окончаниях серотониновых и норадреналиновых нейронов, соответственно. Однако в этой области головного мозга очень мало дофаминовых транспортёров на окончаниях соответствующих нейронов (см. рис. 7.34). Вследствие этого после своего высвобождения дофамин может свободно покидать пределы синапса (см. рис. 7.34, А). Таким образом, в префронтальной коре радиус диффузии дофамина шире (см. рис. 7.34, А), чем радиус диффузии норадреналина (см. рис. 7.34, Б), поскольку в норадреналиновых синапсах есть норадреналиновые транспортёры (см. рис. 7.34, Б), а в дофаминовых синапсах дофаминовых транспортёров нет (см. рис. 7.34, А). Такое устройство способно усилить регулирующее значение дофамина для функционирования префронтальной коры, поскольку дофамин в этой области головного мозга может взаимодействовать с дофаминовыми рецепторами не только в своем синапсе, но и на расстоянии. Это, по-видимому, увеличивает роль дофамина в регуляции обеспечиваемых данной областью мозга когнитивных процессов до пределов радиуса диффузии, не ограничиваясь

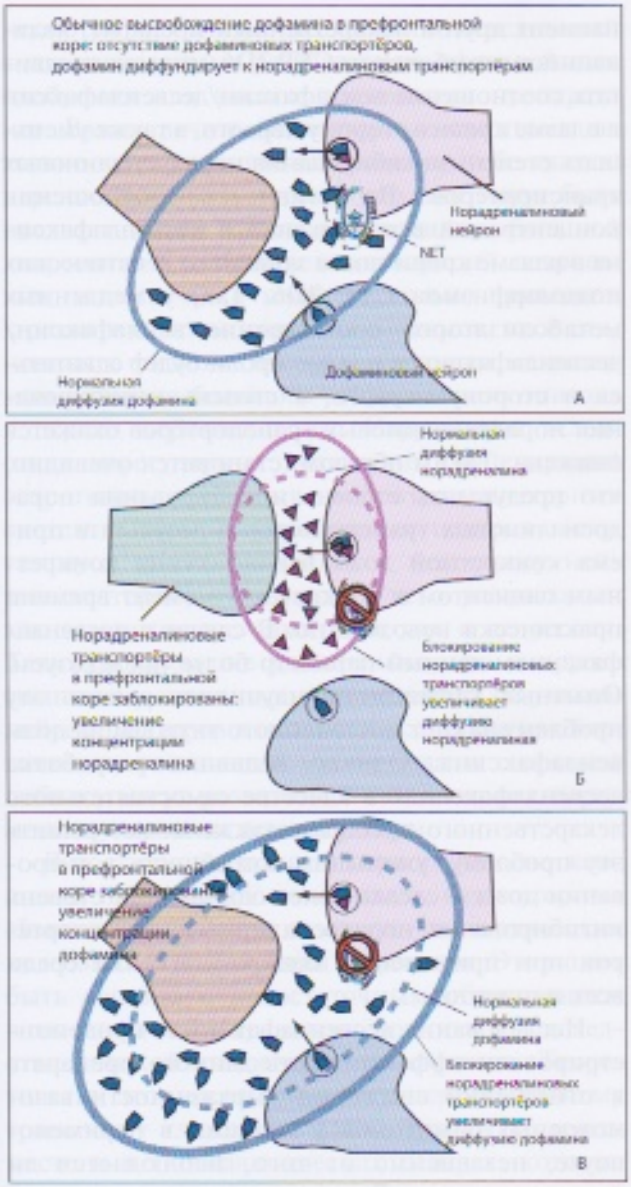


Рис. 7.34. Блокирование норадреналиновых транспортёров и дофамин в префронтальной коре. (А) Хотя в префронтальной коре (ПФК) находится большое количество серотониновых и норадреналиновых транспортёров (SERT и NET), дофаминовых транспортёров (DAT) в этой области головного мозга очень мало. Это значит, что дофамин может диффундировать от синапса и, следовательно, способен оказывать свои действия в пределах большого радиуса. Действия дофамина прекращаются на окончаниях аксонов норадреналиновых нейронов, поскольку норадреналиновые транспортёры осуществляют обратный захват серотонина. (Б) Блокирование норадреналиновых транспортёров в префронтальной коре приводит к увеличению синаптической концентрации норадреналина, что увеличивает радиус диффузии последнего. (В) В силу того, что норадреналиновые транспортёры осуществляют обратный захват как норадреналина, так и дофамина, блокирование норадреналиновых транспортёров приводит к увеличению синаптической концентрации дофамина, что в последующем увеличивает радиус диффузии последнего. Таким образом, лекарственные препараты, блокирующие норадреналиновые транспортёры, способствуют увеличению концентрации норадреналина во всем мозге, в то время как в префронтальной коре они способствуют увеличению концентрации не только норадреналина, но и дофамина

одним синапсом. Это обсуждалось в главе 1 и было показано на рис. 1.7.

Следовательно, действие дофамина в префронтальной коре прекращается не за счет дофаминовых транспортёров, а за счет двух других механизмов. Это значит, что дофамин диффундирует от своего синапса до тех пор, пока не встретится с ферментом COMT, который разрушает его (см. рис. 4.6), или до тех пор, пока не встретится с норадреналиновым транспортёром (NET) — насосом обратного захвата норадреналина, который транспортирует дофамин в норадреналиновый нейрон (рис. 7.34, А). На самом деле норадреналиновые транспортёры имеют к дофамину большее сродство, чем к норадреналину, поэтому они будут перекачивать дофамин, так же, как и норадреналин в норадреналиновые нервные окончания, прекращая действие обоих моноаминов.

Интересно посмотреть на то, что произойдет, когда норадреналиновые транспортёры в префронтальной коре будут ингибироваться лекарственным препаратом. Как и следовало ожидать, ингибирование норадреналиновых транспортёров повышает синаптическую концентрацию норадреналина и увеличивает радиус его диффузии (см. рис. 7.34, Б). Несколько удивительным может быть то, что ингибирование норадреналиновых транспортёров также повышает концентрацию дофамина и увеличивает радиус его диффузии (см. рис. 7.34, В). То есть ингибирование норадреналиновых транспортёров в префронтальной коре повышает концентрацию как норадреналина, так и дофамина в этой области мозга. Таким образом, ИОЗСН имеют два с половиной механизма действия: повышение концентрации серотонина во всем мозге, повышение концентрации норадреналина во всем мозге и повышение концентрации дофамина в префронтальной коре (но не в других дофаминовых проекционных областях).

Венлафаксин

В зависимости от принимаемой дозы степень ингибирования венлафаксином обратного захвата серотонина (мощное и устойчивое ингибирование уже при применении низких доз) отличается от степени ингибирования обратного захвата норадреналина (умеренная сила и устойчивость достигаются лишь при применении более высоких доз) (см. рис. 7.30). Каких-либо иных значимых действий на другие рецепторы у венлафаксина нет. Спорным остается вопрос о более высокой эффективности венлафаксина или других ИОЗСН при лечении большой депрессии

по сравнению с СИОЗС — как с точки зрения улучшения показателей ремиссии (более устойчивая ремиссия в течение длительного лечения), так и с точки зрения более высокой эффективности при лечении терапевтически резистентной депрессии. Тем не менее это кажется правдоподобным, учитывая 2 механизма действия и повышение концентрации двух моноаминов. Венлафаксин также одобрен и широко используется при лечении нескольких тревожных расстройств. Дополнение фармакологических свойств препарата ингибированием норадреналиновых транспортёров, по-видимому, приводит к появлению двух побочных эффектов, развивающихся у некоторых пациентов при приеме венлафаксина: потливости и повышения давления крови.

Венлафаксин доступен также в форме с замедленным высвобождением (венлафаксин XR, extended-release), что позволяет не только принимать его 1 раз в сутки, но и значительно снижает выраженность побочных эффектов, особенно тошноты. В отличие от ряда других психотропных препаратов, доступных в формах с замедленным высвобождением, венлафаксин XR значительно лучше, чем препарат в форме с немедленным высвобождением. Венлафаксин с немедленным высвобождением назначается редко или не используется вообще из-за неприемлемой выраженности тошноты и других побочных эффектов, связанных с данной формой препарата, особенно если речь идет о начале или прекращении его приема. Тем не менее даже в форме с замедленным высвобождением венлафаксин может вызывать реакции отмены, порой довольно выраженные, особенно при резком прекращении приема высоких доз при продолжительном лечении. Тем не менее препарат в форме с замедленным высвобождением является предпочтительным в силу лучшей переносимости.

Десвенлафаксин

Венлафаксин является субстратом для CYP 2D6, который преобразует его в активный метаболит десвенлафаксин (данный лекарственный препарат не зарегистрирован в РФ. — *Примеч. ред.*) (см. рис. 7.30). Десвенлафаксин является более сильным ингибитором норадреналиновых транспортёров, чем венлафаксин. Как правило, после приема венлафаксина концентрация десвенлафаксина в плазме крови оказывается примерно в два раза выше, чем концентрация венлафаксина. Тем не менее эти показатели широко варьируют в зависимости от того, принимает ли пациент другой лекарственный препарат, являющийся ингибитором CYP 2D6, что может сдвигать соотношение венлафаксин/десвенлафаксин в плазме крови в сторону первого, а также уменьшать степень ингибирования норадреналиновых транспортёров. Вариативность соотношения концентраций венлафаксина и десвенлафаксина в плазме крови также зависит от генетических полиморфизмов CYP 2D6. Так, у медленных метаболизаторов соотношение венлафаксин/десвенлафаксин в плазме крови будет сдвигаться в сторону первого, а степень ингибирования норадреналиновых транспортёров окажется снижена. Таким образом, становится очевидно, что предугадать степень ингибирования норадреналиновых транспортёров в результате приема конкретной дозы венлафаксина конкретным пациентом в конкретный момент времени практически невозможно. В случае с десвенлафаксином данный параметр более предсказуем. Опытные клиницисты научились решать эту проблему за счет постепенного титрования дозы венлафаксина. Однако недавняя разработка десвенлафаксина[ер] в качестве самостоятельного лекарственного препарата также может решить эту проблему, уменьшив потребность в титровании дозы и сделав более однородной степень ингибирования норадреналиновых транспортёров при применении конкретной дозы среди всех пациентов.

Исследования десвенлафаксина[ер] продемонстрировали эффективность данного препарата в отношении снижения выраженности вазомоторных симптомов у женщин в перименопаузе, независимо от того, наблюдается ли у них депрессия. Ранние исследования продемонстрировали многообещающие, но противоречивые результаты о лечении вазомоторных симптомов некоторыми СИОЗС, α_2-агонистом клонидином и даже антиконвульсантом (применяемым также при лечении хронической боли) габапентином. Тем не менее наиболее перспективные результаты на сегодняшний день, по-видимому, у ИОЗСН, особенно у десвенлафаксина[ер].

У многих женщин в период перименопаузы развиваются «приливы» и другие вазомоторные симптомы, включая ночную потливость, бессонницу и даже депрессию, но они не хотят проходить заместительную терапию эстрогенами. Десвенлафаксин[ер] продемонстрировал эффективность в снижении выраженности вазомоторных симптомов у таких пациенток и может представлять собой альтернативу заместительной терапии эстрогенами для этих женщин. Однако

несмотря на наличие нескольких исследований с положительными результатами, официального одобрения для такого применения препарата нет. Важно лечить вазомоторные симптомы не только из-за того, что они сами по себе тяжело переносятся, но и потому, что они могут быть предвестниками начала или рецидива большой депрессии. Колебания концентраций эстрогенов гипотетически могут не только приводить к развитию вазомоторных симптомов, но и становиться физиологическим пусковым механизмом развития большого депрессивного эпизода в период перименопаузы. Нарушенная вследствие нерегулярных колебаний концентраций эстрогенов регуляция нейротрансмиттерных систем в терморегуляционных центрах гипоталамуса может приводить к недостатку нейромедиаторов, в результате чего развиваются как вазомоторные симптомы, так и депрессия. Таким образом, не удивительно, что и другие симптомы, связанные с нарушением регуляции нейромедиаторов в гипоталамусе, такие как бессонница, увеличение массы тела и снижение либидо, могут развиваться как в период перименопаузы, так и при депрессии.

В постменопаузальном периоде многие женщины продолжают испытывать вазомоторные симптомы, несмотря на отсутствие хаотических колебаний концентраций эстрогенов. Это может быть связано с недостаточным образованием в головном мозге транспортёров глюкозы вследствие низкой концентрации эстрогена. Теоретически это может привести к неэффективному транспорту глюкозы в ЦНС, что будет иметь место и в гипоталамических центрах, которые будут реагировать запуском норадренергической сигнализации с вазомоторным компонентом, что увеличивает приток крови к мозгу, а также вызывает компенсаторное увеличение транспорта глюкозы в ткани мозга. Можно предположить, что лечение ИОЗСН может уменьшить чрезмерную реактивность гипоталамуса и тем самым снизить выраженность вазомоторных симптомов. Один нюанс, на который стоит обратить внимание, заключается в том, что клинические наблюдения указывают на то, что СИОЗС у женщин лучше реализуют свое действие в присутствии эстрогена, чем в его отсутствие. Таким образом, СИОЗС могут обладать более надежной эффективностью у женщин в пременопаузе (с нормальными циклическими концентрациями эстрогена) и у женщин в постменопаузе, получающих заместительную терапию эстрогенами, чем у женщин в постменопаузе, не получающих заместительную гормональную терапию. В противоположность этому ИОЗСН, по-видимому, стабильно эффективны при применении как в периоде пременопаузы, так и в периоде постменопаузы, независимо от того, получает ли женщина заместительную терапию эстрогенами. Таким образом, при лечении депрессии у женщин в период постменопаузы следует учитывать, имеются ли у них вазомоторные симптомы и принимают ли они заместительную терапию эстрогенами, прежде чем решить, что следует назначить — СИОЗС или ИОЗСН.

Дулоксетин

Этот ИОЗСН, фармакологически характеризующийся несколько более мощным ингибированием серотониновых транспортёров в сравнении с ингибированием норадреналиновых транспортёров (см. рис. 7.31), изменил наши представления о депрессии и боли. В соответствии с классическим учением считалось, что депрессия вызывает психическую боль (как во фразе: «Я чувствую вашу боль»), а не соматическую (как «Ай!»), и эта психическая боль является вторичной по отношению к эмоциональным страданиям при депрессии; таким образом, любое средство, воздействующее на симптомы депрессии, согласно этому представлению должно было неспецифически облегчать и психическую боль. Соматическая боль рассматривалась как отличная от психической боли при депрессии, как результат нарушения соматического, а не эмоционального. Соматическая боль, таким образом, не рассматривалась в связи с депрессией, хотя допускалось, что депрессия может ее усилить. Кроме того, с этой позиции антидепрессанты не рассматривались в качестве препаратов для лечения соматической боли.

Исследования дулоксетина изменили все эти представления. Этот ИОЗСН не только облегчает симптомы депрессии при отсутствии боли, но и устраняет боль при отсутствии депрессии. При приеме дулоксетина облегчаются все виды боли, начиная от диабетической периферической нейропатической боли и фибромиалгии и заканчивая хронической скелетно-мышечной болью, связанной, например, с остеоартритом и заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Эти данные об эффективности дулоксетина при множестве болевых синдромов также подтверждают, что болезненные физические (соматические) симптомы — это законный набор симптомов, сопровождающих депрессию, а не просто форма эмоциональной боли. Применение ИОЗСН, таких как дулоксетин, при

лечении болевых синдромов обсуждается в главе 10. Таким образом, дулоксетин продемонстрировал эффективность не только при лечении депрессии и хронической боли, но и при лечении пациентов с хроническими болевыми физическими симптомами депрессии. Симптомы физической боли при большой депрессии часто игнорируются либо упускаются как пациентами, так и врачами. А до недавнего времени связь этих симптомов с большой депрессией не была должным образом оценена, отчасти потому, что симптомы физической боли не включены в перечень симптомов, составляющих формальные диагностические критерии депрессии. Тем не менее в настоящее время широко признается, что симптомы физической боли часто связаны с большим депрессивным эпизодом, а также являются наиболее часто отмечаемым резидуальным симптомом после лечения антидепрессантами (см. рис. 7.5). По-видимому, двойное действие дулоксетина и других ИОЗСН превосходит селективное серотонинергическое действие СИОЗС при лечении таких состояний, как нейропатическая боль при диабете и хронические симптомы физической боли, связанные с депрессией. Роль ингибирования норадреналиновых транспортёров, по-видимому, является решающей не только при лечении болевых состояний без депрессии, но и при лечении связанных с депрессией симптомов физической боли. Дулоксетин также продемонстрировал эффективность в лечении когнитивных симптомов депрессии (которые особенно выражены при депрессиях у пожилых людей), возможно, за счет пронорадренергических и продофаминергических эффектов ингибирования норадреналиновых транспортёров в префронтальной коре (см. рис. 7.34).

Дулоксетин может приниматься 1 раз в день, однако лечение лучше начинать с двукратного приема (особенно при титрации до более высоких доз), чтобы дать пациенту возможность развить толерантность к препарату. При лечении дулоксетином частота развития гипертензии может быть более низкой, а реакции отмены более легкими, чем при приеме венлафаксина.

Милнаципран

Милнаципран является первым ИОЗСН, попавшим на рынок в Японии и многих европейских стран, таких как Франция, где в настоящее время он зарегистрирован именно как антидепрессант. В США милнаципран не одобрен для лечения депрессии, но одобрен в качестве препарата для лечения фибромиалгии. Интересно, что в Европе милнаципран не одобрен для лечения фибромиалгии. Милнаципран несколько отличается от других ИОЗСН тем, что его ингибирующее действие на норадреналиновые транспортёры выражено в большей степени, чем на серотониновые транспортёры (см. рис. 7.32), в то время как другие ИОЗСН являются более мощными ингибиторами серотониновых транспортёров, чем норадреналиновых транспортёров (см. рис. 7.30 и 7.31). Этот уникальный фармакологический профиль милнаципрана может объяснить его несколько иной клинический профиль по сравнению с другими ИОЗСН. Норадренергическое действие может быть в равной или даже в большей степени важным при лечении состояний, связанных с болью, чем серотонинергическое. Мощное ингибирование норадреналиновых транспортёров милнаципраном позволяет предположить, что данное свойство может быть особенно полезно при лечении хронических состояний, связанных с болью — не только при фибромиалгиях, для лечения которых препарат был одобрен, но возможно, и при симптомах физической боли, связанных с депрессией и хронической нейропатической болью.

Благодаря мощному ингибированию норадреналиновых транспортёров милнаципран также обладает потенциально благоприятным фармакологическим профилем для лечения когнитивных симптомов, включая когнитивные симптомы депрессии, а также когнитивные симптомы, связанные с фибромиалгией, которые иногда называют фибромиалгическим «туманом в голове» (fibro-fog). Другие клинические наблюдения, связанные, по-видимому, с мощным ингибированием норадреналиновых транспортёров милнаципраном заключаются в том, что данный препарат может обладать более выраженным возбуждающим и активирующим действием, чем другие ИОЗСН. Часто наблюдаемые после лечения СИОЗС резидуальные симптомы включают не только когнитивные нарушения, но и усталость, недостаток энергии, отсутствие интереса и другие симптомы (см. рис. 7.5). Активный энантиомер, левомилнаципран®, находится в стадии клинической разработки в качестве антидепрессанта, потенциальным клиническим преимуществом которого может быть способность устранять усталость и недостаток энергии за счет более мощного ингибирования норадреналиновых транспортёров.

Мощное ингибирование норадреналиновых транспортёров может быть связано с более часто наблюдаемыми при приеме данного препарата

повышенным потоотделением и затрудненным началом мочеиспускания по сравнению с другими ИОЗСН. Затрудненное начало мочеиспускания теоретически связано с сильным пронорадренергическим действием милнаципрана на α_1-рецепторы мочевого пузыря. Назначение антагониста α_1-рецепторов может уменьшить выраженность этого симптома. Милнаципран следует принимать 2 раза в день вследствие короткого периода полувыведения.

Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина: бупропион

В течение многих лет механизм действия бупропиона оставался недостаточно ясным, некоторые его аспекты до сих пор вызывают споры у экспертов. В соответствии с основной гипотезой механизма действия бупропиона, данный препарат ингибирует обратный захват дофамина (ингибирование дофаминовых транспортёров) и норадреналина (ингибирование норадреналиновых транспортёров) (рис. 7.35 и 7.36). Никаких других специфических или потенциальных фармакологических механизмов у данного препарата не выявлено.

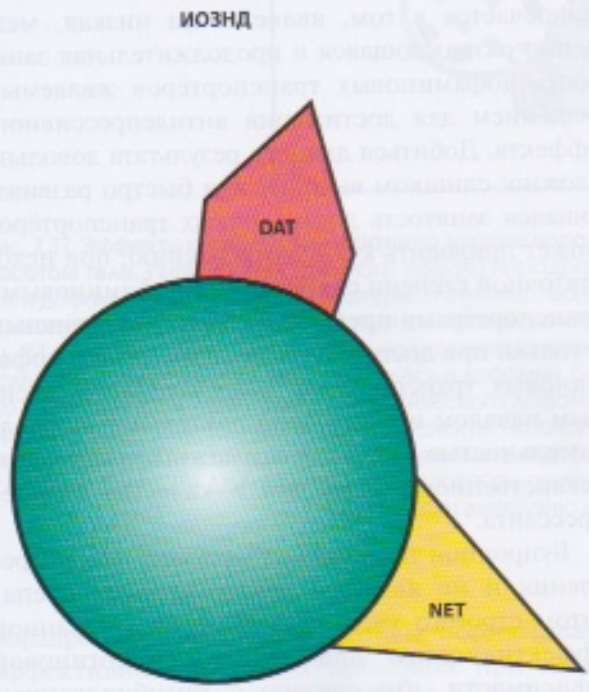


Рис. 7.35. Изображение ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНД). Другой класс антидепрессантов представлен ингибиторами обратного захвата норадреналина и дофамина, прототипом которых является лекарственный препарат бупропион. Бупропион слабо ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина, будучи при этом эффективным антидепрессантом, что может отчасти объясняться более мощными ингибирующими свойствами его метаболитов

Метаболизируясь, бупропион превращается в ряд активных метаболитов. Некоторые из них являются не только более мощными ингибиторами норадреналиновых транспортёров, чем сам бупропион, и эквивалентно мощными ингибиторами дофаминовых транспортёров, но и концентрируются в головном мозге. Следовательно, бупропион в некотором смысле одновременно является активным лекарственным средством и предшественником других активных препаратов (то есть пролекарство для нескольких активных метаболитов). Наиболее мощным из них является (+)-энантиомер метаболита бупропиона, известный также как радафаксин[P].

Могут ли действия бупропиона на норадреналиновые (рис. 7.37, А и Б) и дофаминовые транспортёры (рис. 7.37, В) определять его клинические эффекты при назначении пациентам с депрессией в терапевтических дозах? Если считать, что для реализации антидепрессивного действия необходима занятость 90% норадреналиновых и дофаминовых транспортёров, ответ будет отрицательным. Проведенные на людях исследования с использованием ПЭТ показали, что при приеме терапевтических доз бупропиона заняты не более 20–30%, а, возможно, всего лишь 10–15% дофаминовых транспортёров полосатого тела. Ожидаемая занятость норадреналиновых транспортёров находится в пределах этого же диапазона. Достаточно ли этого, чтобы объяснить антидепрессивные эффекты бупропиона?

В ряде научных исследований было показано, что для реализации антидепрессивной эффективности препаратов группы СИОЗС их дозирование должно быть таким, чтобы занятой оказывалась значительная часть транспортёров серотонина — до 80 или 90%. Значительно меньше ясности в этом вопросе, если речь идет о занятости норадреналиновых или дофаминовых транспортёров, особенно в случае лекарственных препаратов с дополнительным фармакологическим механизмом, который может быть синергическим относительно ингибирования норадреналиновых или дофаминовых транспортёров. То есть когда большинство ИОЗСН применяются в дозах, при которых достигается занятость 80–90% серотониновых транспортёров, занятость норадреналиновых транспортёров оказывается значительно меньшей, однако имеются признаки как дополнительных терапевтических, так и побочных эффектов этих

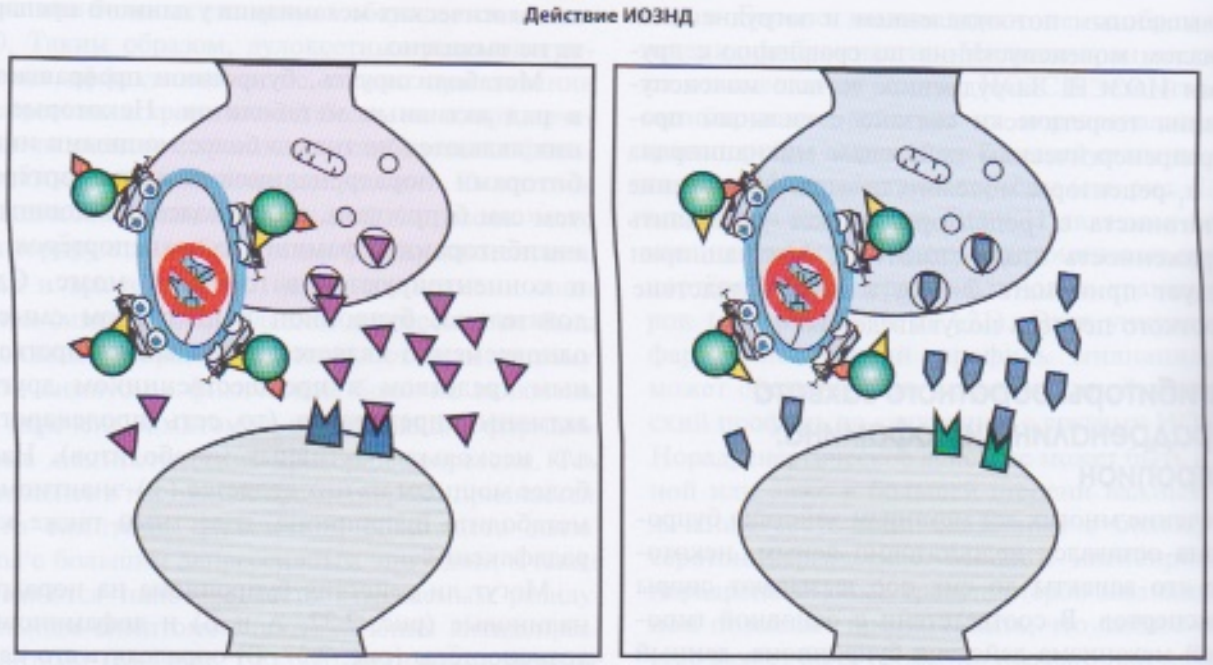


Рис. 7.36. Действия ингибиторов обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНД). Части молекул ингибиторов обратного захвата норадреналина и дофамина, ингибирующие обратный захват норадреналина (левая панель) и дофамина (правая панель), связываются с соответствующими насосами обратного захвата. В результате оба вида насосов блокируются, и лекарственный препарат обеспечивает антидепрессивный эффект

препаратов, опосредованных норадреналином, хотя занятость норадреналиновых транспортёров достигает, по-видимому, всего лишь 50%.

Кроме того, по-видимому, существует такое явление, как слишком высокая степень занятости дофаминовых транспортёров. Когда 50% (или более) дофаминовых транспортёров оказываются быстро и кратковременно занятыми, это может приводить к развитию таких нежелательных клинических явлений, как эйфория и возбуждение. На самом деле быстрое и кратковременное связывание с большим количеством дофаминовых транспортёров является отличительной фармакологической особенностью таких психостимуляторов, как кокаин. Это обсуждается в главе 14, посвященной злоупотреблению психоактивными веществами. Связь занятости дофаминовых транспортёров со злоупотреблением психоактивными веществами также обсуждается в главе 14. Когда 50% (или более) дофаминовых транспортёров оказываются занятыми более медленно и в течение продолжительного периода времени, особенно в случае препаратов с контролируемым высвобождением, психостимуляторы становятся менее опасны с точки зрения возможного злоупотребления и полезными в качестве препаратов для лечения СДВГ, что обсуждается более подробно в главе 12. Вопрос, который следует рассмотреть здесь, заключается в том, является ли низкая, медленно развивающаяся и продолжительная занятость дофаминовых транспортёров желаемым решением для достижения антидепрессивного эффекта. Добиться данного результата довольно сложно: слишком высокая или быстро развивающаяся занятость дофаминовых транспортёров может приводить к злоупотреблению, при недостаточной степени связывания с дофаминовыми транспортёрами препарат будет неэффективным и только при достаточном ингибировании дофаминовых транспортёров с достаточно медленным началом и достаточно длительной продолжительностью действия возможно применение лекарственного препарата в качестве антидепрессанта.

Бупропион не вызывает развития злоупотребления и не является лекарственным препаратом строгого учета. Он обладает доказанной эффективностью при лечении никотиновой зависимости, что связано с ингибированием дофаминовых транспортёров в полосатом теле и прилежащем ядре в степени, достаточной для ослабления влечения, но недостаточной для злоупотребления препаратом (см. рис. 7.37, В). Это обсуждается далее в главе 14, посвященной злоупотреблению психоактивными веществами. Возможно, данное свойство бупропиона в сочетании с его аналогичным действием на

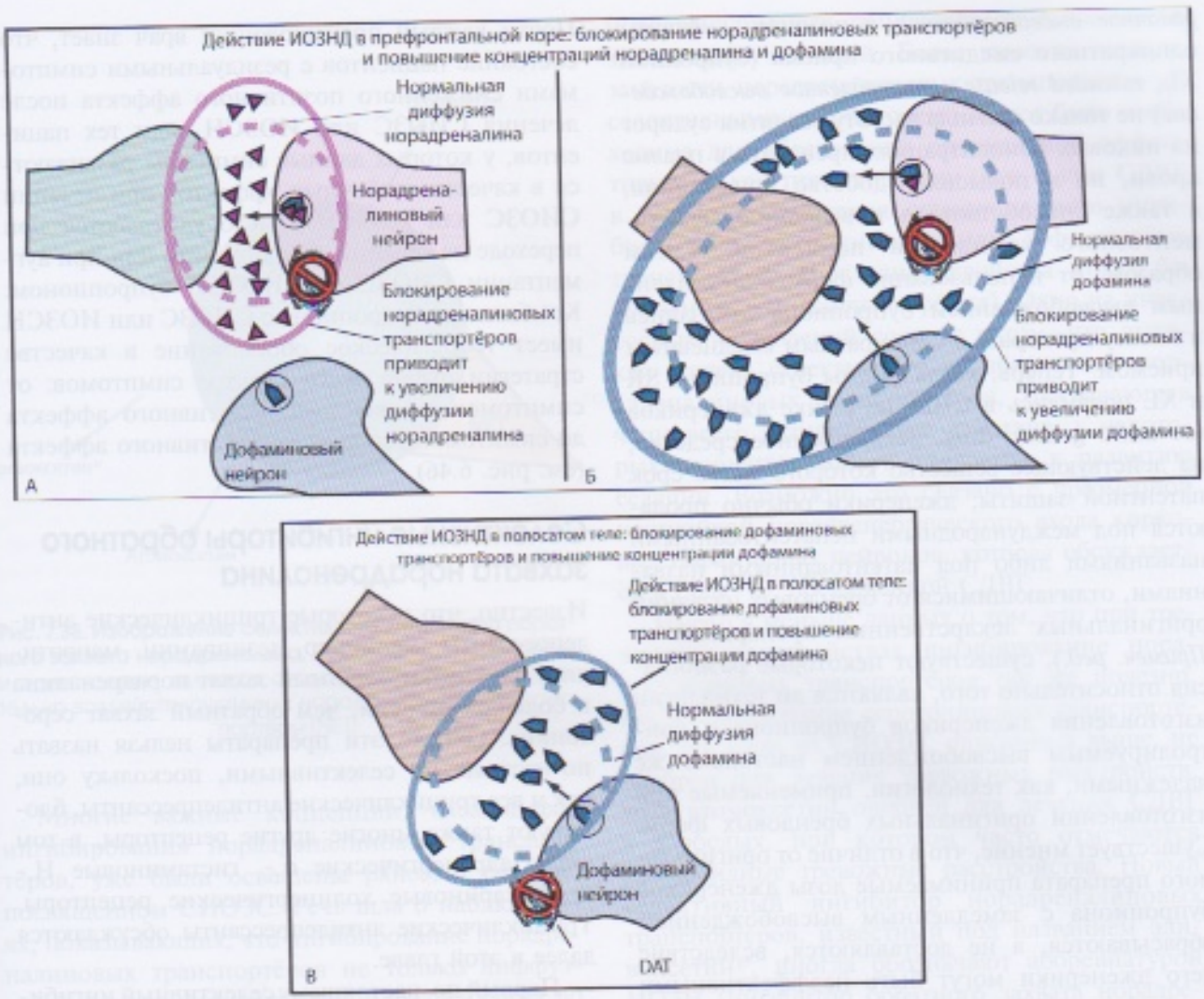


Рис. 7.37. Эффекты ингибиторов обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНД) в префронтальной коре и полосатом теле. Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина блокируют как норадреналиновые (NET), так и дофаминовые (DAT) транспортёры. (А) Блокирование норадреналиновых транспортёров в префронтальной коре приводит к увеличению концентрации синаптического норадреналина, что увеличивает радиус диффузии последнего. (Б) В силу того, что в префронтальной коре мало дофаминовых транспортёров и норадреналиновые транспортёры помимо норадреналина переносят здесь и дофамин, блокирование норадреналиновых транспортёров приводит также к увеличению концентрации синаптического дофамина, что тоже увеличивает радиус диффузии последнего в префронтальной коре. Таким образом, несмотря на отсутствие дофаминовых транспортёров в префронтальной коре, ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина увеличивают концентрацию дофамина в этой области головного мозга. (В) Дофаминовые транспортёры присутствуют в полосатом теле и, соответственно, их ингибирование увеличивает диффузию дофамина в этой области мозга

норадреналиновые транспортёры обеспечивает эффективность данного препарата при лечении депрессии (см. рис. 7.37, А и Б). Клинические наблюдения пациентов с депрессией также согласуются с предположением о том, что ингибирование дофаминовых и норадреналиновых транспортёров лежит в основе механизмов действия бупропиона, поскольку данный препарат оказывается особенно эффективным при работе с симптомами сниженного позитивного аффекта в рамках аффективного спектра (см. рис. 6.46), вызывая улучшение при таких симптомах депрессии, как утрата чувства счастья, радости, интереса, удовольствия, энергии, энтузиазма, бдительности и уверенности в себе.

Бупропион первоначально был доступен лишь на фармацевтическом рынке США в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением, что подразумевало трехкратный ежедневный прием антидепрессанта. Разработка формы двукратного ежедневного приема (бупропион SR, *sustained release — пролонги-*

рованное высвобождение), а позднее — формы однократного ежедневного приема (бупропион XL, *extended release — замедленное высвобождение*) не только снизила частоту развития судорог на пиковых концентрациях препарата в плазме крови, но и повысила удобство применения, а также способствовала повышению медикаментозного комплаенса пациентов. Таким образом, от использования форм с немедленным высвобождением бупропиона отказались в пользу препарата с однократным ежедневным приемом. Теперь, когда формы бупропиона SR и XL появились в США на рынке дженериков (от англ. generic drug, лекарственное средство, на действующее вещество которого истек срок патентной защиты; дженерики обычно продаются под международными непатентованными названиями либо под патентованными названиями, отличающимися от брендовых названий оригинальных лекарственных препаратов. — *Примеч. ред.*), существуют некоторые разногласия относительно того, являются ли технологии изготовления дженериков бупропиона с контролируемым высвобождением настолько же надежными, как технологии, применяемые при изготовлении оригинальных брендовых форм. Существует мнение, что в отличие от оригинального препарата принимаемые дозы дженериков бупропиона с замедленным высвобождением вбрасываются, а не доставляются, вследствие чего дженерики могут быть неэффективными для некоторых пациентов.

Бупропион обычно оказывает активирующее, и даже стимулирующее действие. Интересно, что бупропион, по-видимому, не вызывает беспокоящую пациентов сексуальную дисфункцию, часто развивающуюся при приеме антидепрессантов, действие которых осуществляется за счет ингибирования серотониновых транспортёров. Вероятно, это объясняется тем, что в механизме действия бупропиона нет весомой серотонинергической составляющей. Поэтому бупропион оказался полезным антидепрессантом не только для пациентов, не переносящих серотонинергические побочные эффекты СИОЗС, но и для пациентов, у которых выраженность симптомов депрессии не снижается в ответ на повышение концентрации серотонина за счет действия СИОЗС. Как уже обсуждалось выше, учитывая фармакологический профиль бупропиона, можно сказать, что данный препарат ориентирован в наибольшей степени на симптомы синдрома дефицита дофамина и сниженного позитивного аффекта (см. рис. 6.46). Почти каждый практикующий врач знает, что состояние пациентов с резидуальными симптомами сниженного позитивного аффекта после лечения СИОЗС или ИОЗСН (или тех пациентов, у которых данные симптомы развиваются в качестве побочных эффектов при лечении СИОЗС или ИОЗСН), часто улучшаются при переходе на терапию бупропионом или при аугментации СИОЗС или ИОЗСН бупропионом. Комбинация бупропиона с СИОЗС или ИОЗСН имеет теоретическое обоснование в качестве стратегии охвата всего спектра симптомов: от симптомов сниженного позитивного аффекта до симптомов усиленного негативного аффекта (см. рис. 6.46).

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина

Известно, что некоторые трициклические антидепрессанты (например, дезипрамин, мапротилин) блокируют обратный захват норадреналина в большей степени, чем обратный захват серотонина. Однако эти препараты нельзя назвать по-настоящему селективными, поскольку они, как и все трициклические антидепрессанты, блокируют также многие другие рецепторы, в том числе адренергические α_1-, гистаминовые H_1- и мускариновые холинергические рецепторы. Трициклические антидепрессанты обсуждаются далее в этой главе.

Первый по-настоящему селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (СИОЗН), появившийся на фармацевтическом рынке Европы и в других странах — это ребоксетин; первый препарат подобного типа в США — это атомоксетин (рис. 7.38). Оба соединения являются СИОЗН и не обладают дополнительными нежелательными свойствами связывания, характерными для трициклических антидепрессантов. Ребоксетин одобрен в качестве антидепрессанта в Европе, но не в США. Всестороннее исследование в США продемонстрировало противоречивые данные об эффективности ребоксетина при лечении большой депрессии, а также указало на возможность меньшей эффективности данного препарата по сравнению с СИОЗС. В связи с этим попытки внедрения ребоксетина в качестве антидепрессанта в США были прекращены. Атомоксетин никогда не разрабатывался как антидепрессант — на фармацевтических рынках США и других стран он зарегистрирован в качестве лекарственного препарата для лечения СДВГ. Лечение СДВГ обсуждается в главе 12.

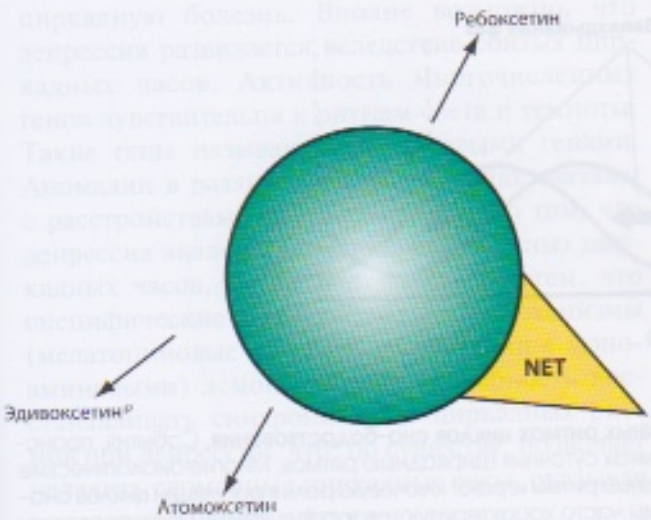


Рис. 7.38. Изображение селективного ингибитора обратного захвата норадреналина. Ребоксетин, атомоксетин и эдивоксетин[Р] являются антидепрессантами, избирательно воздействующими на норадреналиновые транспортёры (NET)

Многие важные концепции, касающиеся ингибирования норадреналиновых транспортёров, уже были освещены ранее, в разделе, посвященном СИОЗС. Речь шла о наблюдениях, показывающих, что ингибирование норадреналиновых транспортёров не только диффузно повышает концентрацию норадреналина во всех норадреналиновых нейрональных проекциях, но также приводит к повышению концентрации дофамина в префронтальной коре (см. рис. 7.34). Помимо этого обсуждались профили терапевтических и побочных эффектов, связанных с ингибированием норадреналиновых транспортёров. Однако сохраняется некоторая неясность в отношении отличий клинического профиля при селективном ингибировании норадреналиновых транспортёров от клинического профиля, характерного для одновременного ингибирования норадреналиновых и серотониновых транспортёров, например, при применении ИОЗСН или при сочетанном применении СИОЗН с СИОЗС. Ясно лишь одно различие. Селективные ингибиторы норадреналиновых транспортёров, как правило, дозируются таким образом, чтобы достичь максимальной занятости норадреналиновых транспортёров, близкой к полному насыщению. Если же речь идет о дозировании ИОЗСН или ИОЗНД, то при использовании данных препаратов в клинически эффективных дозах степень занятости норадреналиновых транспортёров оказывается значительно меньшей. Более высокая степень занятости норадреналиновых транспортёров их селективными ингибиторами может быть необходима для обеспечения оптимальной эффективности как при депрессии, так и при СДВГ в условиях отсутствия одновременного ингибирования серотониновых или дофаминовых транспортёров (последние свойства могли бы дополнить или усилить эффект). Одно из интересных наблюдений состоит в том, что высокая степень селективного ингибирования норадреналиновых транспортёров, оказывающая чаще всего активирующее действие, у некоторых пациентов может приводить к развитию седации. Возможно это связано с чрезмерной настройкой норадренергического входа корковых пирамидных нейронов, которая обсуждается в главе 12, посвященной СДВГ.

Имеется меньше данных о том, что при тревожных расстройствах ингибирование норадреналиновых транспортёров так же полезно, как ингибирование серотониновых транспортёров. Ни один из СИОЗН, описанных выше, не одобрен для лечения тревожных расстройств, хотя атомоксетин одобрен для лечения СДВГ у взрослых, при котором часто отмечаются коморбидные тревожные расстройства. Новый селективный ингибитор норадреналиновых транспортёров, известный под названием эдивоксетин[Р], иногда обозначают аббревиатурой ИОЗН (ингибитор обратного захвата норадреналина). Данный препарат находится на стадии клинических испытаний в качестве лекарственного средства, усиливающего эффект СИОЗС при депрессии (см. рис. 7.38) (к моменту издания перевода данной книги на русский язык разработка эдивоксетина[Р] была прекращена после неудачных клинических испытаний III фазы. — *Примеч. ред.*).

Агомелатин

Депрессия может изменять циркадные ритмы, вызывая задержку в фазах цикла сон–бодрствование (рис. 7.39). Степень этой задержки фаз коррелирует с тяжестью депрессии. Помимо этого, при депрессии изменяются многочисленные физиологические характеристики циркадных ритмов: от сглаживания суточных колебаний температуры тела до повышения секреции кортизола в течение дня, а также снижения секреции мелатонина, которая обычно достигает максимума в ночное время и в темноте (рис. 7.40). Повышение секреции кортизола

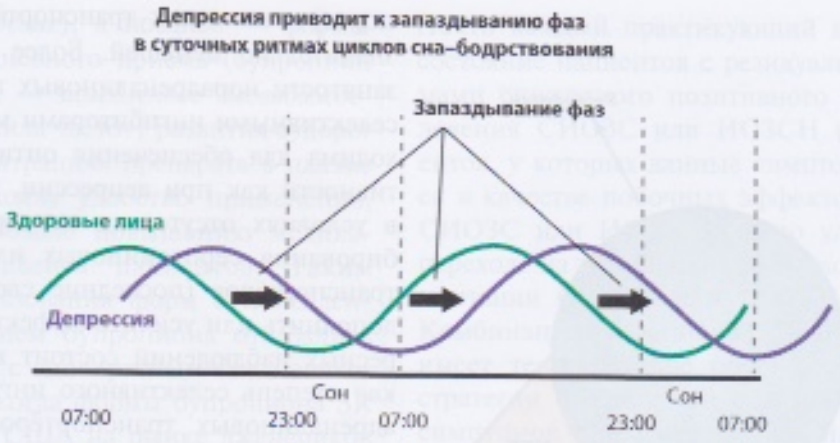


Рис. 7.39. Депрессия приводит к запаздыванию фаз в суточных ритмах циклов сна–бодрствования. События, происходящие в течение 24-часового цикла, рассматривают в рамках суточных (циркадных) ритмов. Многие биологические системы следуют за циркадным ритмом. В частности, циркадные ритмы играют ключевую роль в регуляции циклов сна-бодрствования. У пациентов с депрессией циркадные ритмы часто характеризуются запаздыванием фаз: поскольку бодрствование утром не наступает, такие пациенты склонны ложиться спать позже. Им также сложно заснуть ночью, что еще в большей степени способствует появлению сонливости в течение дня

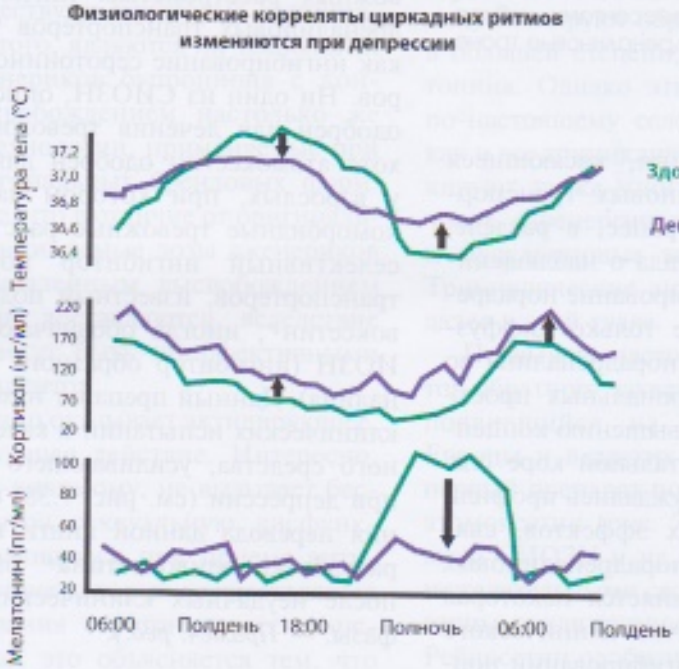


Рис. 7.40. Физиологические корреляты циркадных ритмов изменяются при депрессии. Суточные (циркадные) ритмы проявляются изменениями ряда биологических функций, включая температуру тела, концентрацию гормонов, кровяное давление, обмен веществ, клеточную регенерацию, циклы сна-бодрствование, а также транскрипцию и трансляцию ДНК. Внутренняя координация, регулируемая суточными ритмами, имеет важное значение для обеспечения оптимального состояния здоровья. Физиологические корреляты циркадных ритмов изменяются при депрессии. Колебания температуры на протяжение 24-часового цикла становятся менее выраженными, концентрация кортизола на протяжение 24 ч оказывается повышенной на фоне отсутствия повышения концентрации мелатонина в ночное время

и нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии обсуждались в главе 6 (см. рис. 6.39, А и 6.39, Б). К другим возможным нарушениям нормальных циркадных ритмов при депрессии относят снижение активности BDNF и нейрогенеза, которые обычно достигают максимума в ночное время (что также обсуждалось в главе 6: см. рис. 6.36–6.38). Десинхронизация биологических процессов при депрессии отмеча-

ется так часто, что депрессию, по-видимому, можно принципиально охарактеризовать как циркадную болезнь. Вполне возможно, что депрессия развивается вследствие сбитых циркадных часов. Активность многочисленных генов чувствительна к ритмам света и темноты. Такие гены называют еще часовыми генами. Аномалии в различных часовых генах связаны с расстройствами настроения. Идея о том, что депрессия является болезнью нарушенных циркадных часов, также подтверждается тем, что специфические фармакологические механизмы (мелатониновые эффекты в сочетании с моноаминовыми) демонстрируют способность восстанавливать синхронизацию циркадных ритмов при депрессии, что, по существу, позволяет наладить сломанные циркадные часы, оказывая антидепрессивное действие.

Агомелатин одобрен в качестве антидепрессанта во многих странах за пределами США; он обладает агонистическим действием в отношении мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов (MT_1 и MT_2), а также является антагонистом $5HT_{2C}$-рецепторов (рис. 7.41). Обсуждавшиеся в главе 5 эффекты антагонизма в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов свойственны антидепрессантам флуоксетину и миртазапину, а также атипичным антипсихотикам с антидепрессивным действием — кветиапину и оланзапину. $5HT_{2C}$-рецепторы расположены не только в шве среднего мозга и префронтальной коре, где они регулируют высвобождение дофамина и норадреналина (см. рис. 5.52, А и 5.52, Б). $5HT_{2C}$-рецепторы также локализуются в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, «водителе ритма» головного мозга, где они взаимодействуют с мелатониновыми рецепторами (рис. 7.42, А–Г). Свет в течение дня распознается сетчаткой глаза, и эта информация передается в супрахиазматическое ядро через ретиногипоталамический тракт (см. рис. 7.42, А), который в норме осуществляет синхронизацию множества циркадных ритмов ниже уровня супрахиазматического ядра. Например, количество мелатониновых и $5HT_{2C}$-рецепторов в супрахиазматическом ядре циркадно колеблется — уровень их экспрессии ночью (в темноте) высок, а днем (при свете) низок. И это имеет смысл, поскольку мелатонин секретируется только в ночное время в темноте (см. рис. 7.42, Б). Однако при депрессии циркадные ритмы рассинхронизовываются, включая, помимо других многочисленных изменений, низкий уровень секреции мелатонина в ночное время (см. рис. 7.39, 7.40, 7.42, В). Агомелатин, стимулируя мелатониновые рецепторы в супрахиазматическом ядре и одновременно блокируя там же $5HT_{2C}$-рецепторы, по-видимому, восстанавливает синхронизацию циркадных ритмов, устраняет их фазовую задержку, характерную для депрессии, и тем самым оказывает антидепрессивное действие (см. рис. 7.42, Г).

Мелатониновый механизм действия не достаточен для развития этого антидепрессивного эффекта, так как сам мелатонин и селективные агонисты мелатониновых MT_1- и MT_2-рецепторов не подтвердили своего антидепрессивного действия. В исследованиях было показано взаимодействие между антагонизмом в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов и агонизмом в отношении мелатониновых MT_1- и MT_2-рецепторов. Данное взаимодействие осуществляется за счет влияния на секрецию мелатонина в шишковидной железе (эпифизе), главным образом за счет регуляции подавления секреции мелатонина светом. Сочетание антагонизма в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов и агонизма в отношении мелатониновых MT_1- и MT_2-рецепторов создает многочисленные биологические эффекты, которые не вызываются ни одним из этих механизмов по отдельности:

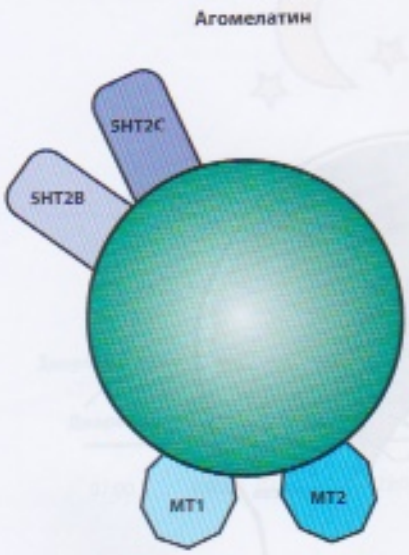


Рис. 7.41. Агомелатин. Эндогенный мелатонин секретируется шишковидной железой и оказывает свое действие преимущественно в супрахиазматическом ядре, регулируя циркадные ритмы. Есть 3 типа рецепторов мелатонина: MT_1 и MT_2 участвуют в регуляции сна, а рецепторы MT_3 представляют собой фермент NRH:хинон-оксидоредуктаза-2, который в регуляции сна не участвует. Агомелатин является не только агонистом MT_1- и MT_2-рецепторов, но и антагонистом $5HT_{2C}$- и $5HT_{2B}$-рецепторов. Данный препарат доступен в качестве антидепрессанта в Европе

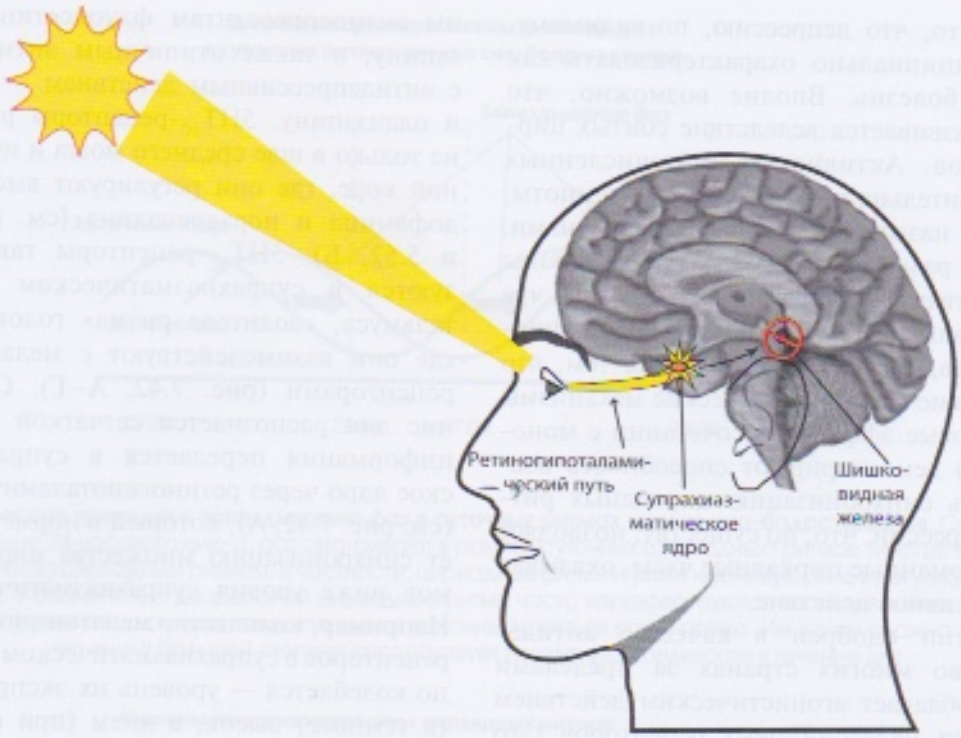


Рис. 7.42, А. Установление циркадных ритмов, часть 1. Хотя на установление циркадных ритмов могут повлиять различные факторы, наиболее мощным синхронизатором является свет. Попадающий на сетчатку глаза свет приводит к передаче нервного импульса по ретиногипоталамическому пути в супрахиазматическое ядро гипоталамуса. Супрахиазматическое ядро, в свою очередь, передает информацию шишковидной железе, которая прекращает образование мелатонина

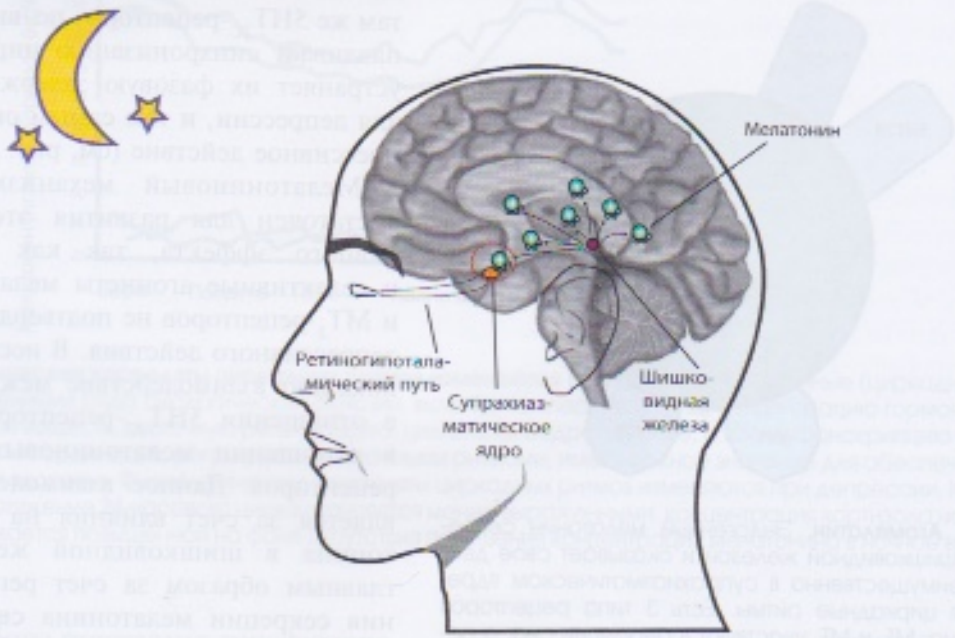


Рис. 7.42, Б. Установление циркадных ритмов, часть 2. В темноте супрахиазматическое ядро гипоталамуса не получает никакой информации от ретиногипоталамического пути. Таким образом, для шишковидной железы темнота является сигналом для образования мелатонина. Мелатонин, в свою очередь, может воздействовать на супрахиазматическое ядро, регулируя циркадные ритмы

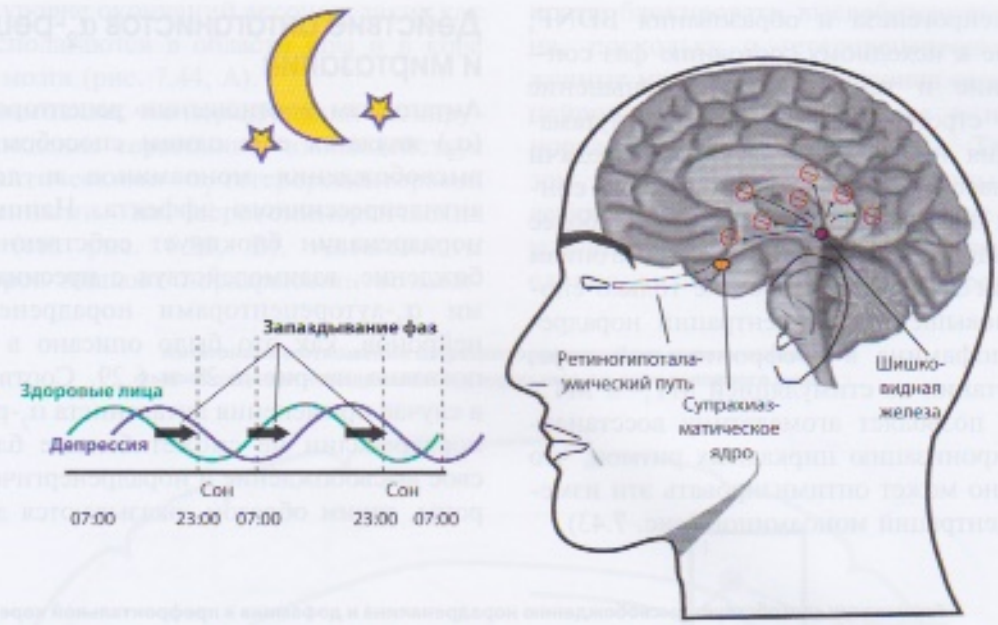


Рис. 7.42, В. Установление циркадных ритмов, часть 3. У пациентов с депрессией циркадные ритмы часто характеризуются запаздыванием фаз — в силу того, что состояние бодрствования утром не наступает, такие пациенты зачастую ложатся спать позже. У них также отмечаются проблемы с засыпанием ночью, что еще больше усиливает сонливость в течение дня. Наблюдаемое при депрессии запаздывание фаз может быть связано с тем, что в головном мозге таких пациентов даже в темноте не происходит образование мелатонина

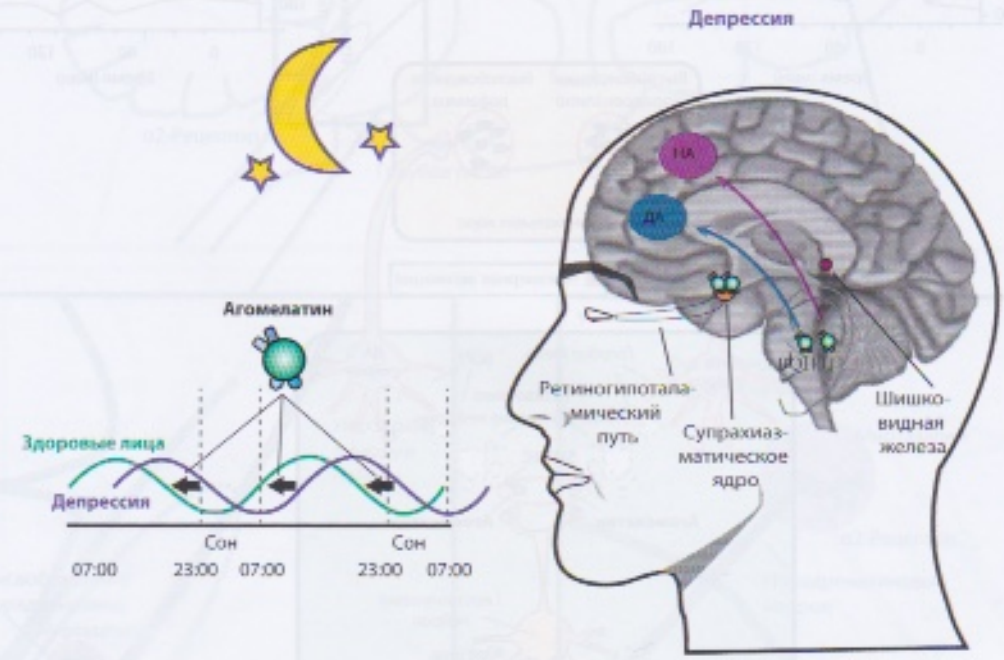


Рис. 7.42, Г. Установление циркадных ритмов, часть 4. Агомелатин, являющийся агонистом мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов, способен восстанавливать синхронизацию циркадных ритмов, выступая в качестве заменителя мелатонина. Таким образом, даже при отсутствии образования мелатонина в шишковидной железе, агомелатин может связываться с мелатониновыми рецепторами 1-го и 2-го типов в супрахиазматическом ядре и регулировать циркадные ритмы. Помимо этого, за счет блокирования серотониновых $5HT_{2C}$-рецепторов в вентральной области покрышки (ВОП) и голубом пятне (ГП) агомелатин усиливает высвобождение дофамина (ДА) и норадреналина (НА) в префронтальной коре (см. рис. 5.52, А, 5.52, Б, 7.43)

усиление нейрогенеза и образования BDNF; возвращение к исходному состоянию фаз сон–бодрствование и темпота–свет; уменьшение вызванного стрессом высвобождения глутамата; регуляция нисходящих каскадов передачи сигнала и часовых генов; восстановление синхронизации циркадных ритмов и, что наиболее важно, антидепрессивное действие. Антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов не только способствует повышению концентраций норадреналина и дофамина в префронтальной коре, но и в сочетании со стимуляцией MT_1- и MT_2-рецепторов позволяет агомелатину восстанавливать синхронизацию циркадных ритмов, что потенциально может оптимизировать эти изменения концентраций моноаминов (рис. 7.43).

Действие антагонистов α_2-рецепторов и миртазапин

Антагонизм в отношении рецепторов альфа-2 (α_2) является еще одним способом усиления высвобождения моноаминов и достижения антидепрессивного эффекта. Напомним, что норадреналин блокирует собственное высвобождение, взаимодействуя с пресинаптическими α_2-ауторецепторами норадренергических нейронов, как это было описано в главе 6 и показано на рис. 6.28 и 6.29. Соответственно, в случае применения антагониста α_2-рецепторов норадреналин не сможет больше блокировать свое высвобождение и норадренергические нейроны, таким образом, оказываются дезингиби-

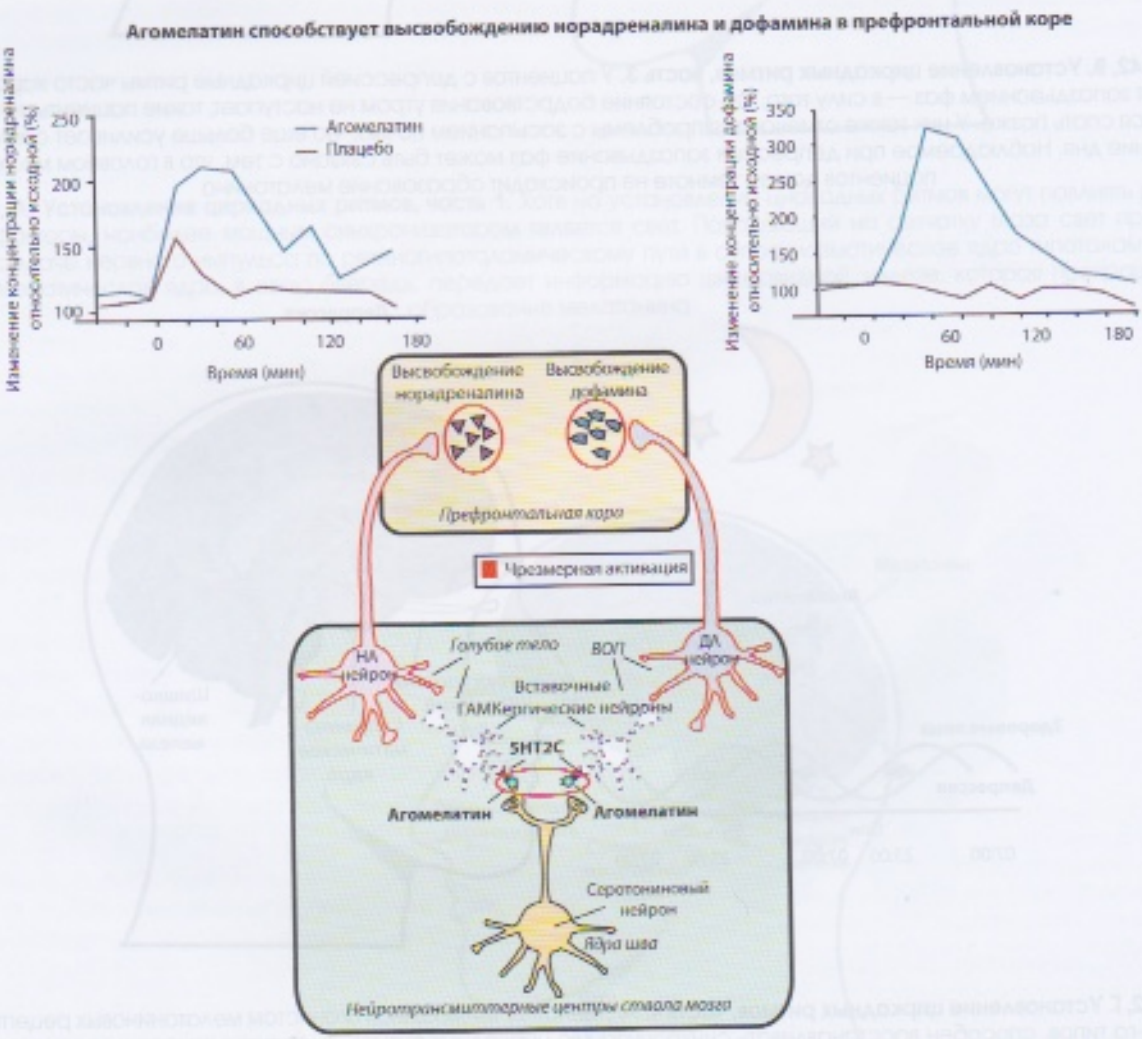


Рис. 7.43. Агомелатин способствует высвобождению норадреналина и дофамина в префронтальной коре. В норме связывание серотонина с $5HT_{2C}$-рецепторами, расположенными на вставочных ГАМКергических нейронах ствола мозга, приводит к ингибированию высвобождения норадреналина и дофамина в префронтальной коре. Если антагонист $5HT_{2C}$-рецепторов, такой как агомелатин, связывается с $5HT_{2C}$-рецепторами, расположенными на вставочных ГАМКергических нейронах (красный круг внизу), связывания серотонина с этими рецепторами не происходит, в результате чего не происходит ингибирование высвобождения норадреналина и дофамина в префронтальной коре. Иными словами, антагонист $5HT_{2C}$-рецепторов дезингибирует высвобождение этих двух нейромедиаторов (красные круги вверху). ГАМК — γ-аминомасляная кислота

рованы на уровне окончаний аксонов, таких как те, что располагаются в области шва и в коре головного мозга (рис. 7.44, А).

Напомним также, что норадреналин блокирует высвобождение серотонина, взаимодействуя с пресинаптическими α_2-гетерорецепторами, расположенными на серотонинергических нейронах (см. рис. 6.30, В). Антагонисты α_2-рецепторов лишают норадреналин возможности блокировать высвобождение серотонина, поскольку α_2-гетерорецепторы, расположенные на окончаниях аксонов серотониновых нейронов, блокируются даже в присутствии норадреналина (рис. 7.44, Б). Таким образом, серотонинергические нейроны становятся дезингибированы, и высвобождение серотонина усиливается (рис. 7.44, Б). Это выглядит так, словно антагонисты α_2-рецепторов, действу-

Антагонизм в отношении α2-рецепторов приводит к увеличению высвобождения норадреналина в ядрах шва и в коре головного мозга

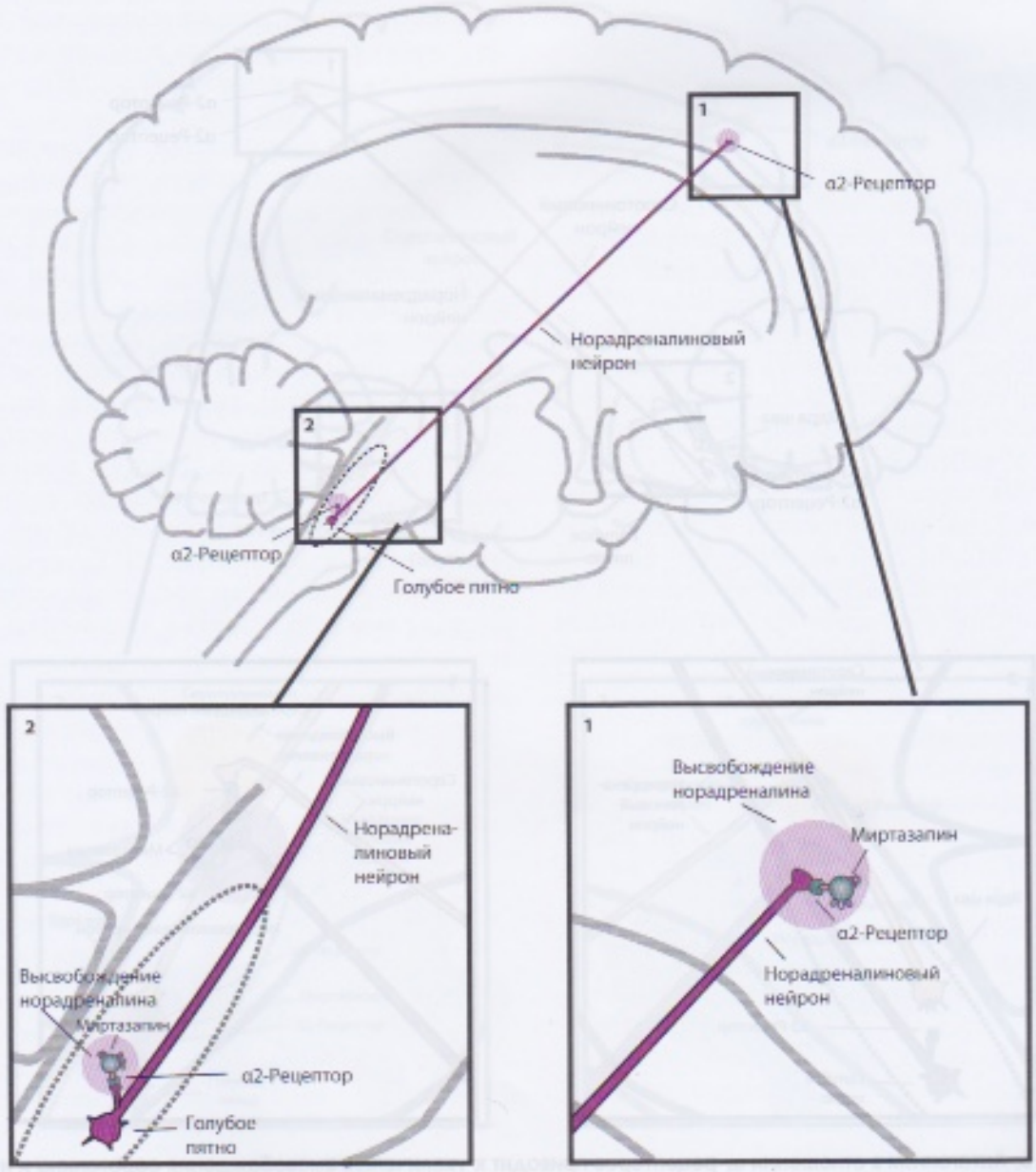


Рис. 7.44, А. Антагонизм в отношении α_2-рецепторов приводит к увеличению высвобождения норадреналина в ядрах шва и коре головного мозга. Адренергические α_2-рецепторы являются пресинаптическими ауторецепторами и, соответственно, выполняют роль «тормозов» норадренергических нейронов. Поэтому антагонист α_2-рецепторов (например, миртазапин) может увеличить высвобождение норадреналина за счет связывания с этими рецепторами, расположенными в голубом пятне (2) и в коре головного мозга (1)

ющие на окончания аксонов серотониновых нейронов, «перерезают тормозной трос» норадренергического ингибирования (норадреналин «нажимает на педаль тормоза», чтобы предотвратить высвобождение серотонина, что показано на рис. 6.30, В, в то время как «заблокированный тормоз» представлен на рис. 7.44, Б).

Второй механизм увеличения высвобождения серотонина после назначения антагонистов α_2-рецепторов может быть даже более важным. Напомним, что норадреналиновые нейроны голубого пятна иннервируют клеточные тела серотонинергических нейронов в шве среднего мозга и стимулируют высвобождение серотонина

Антагонизм в отношении α_2-рецепторов приводит к увеличению высвобождения серотонина и норадреналина в коре головного мозга

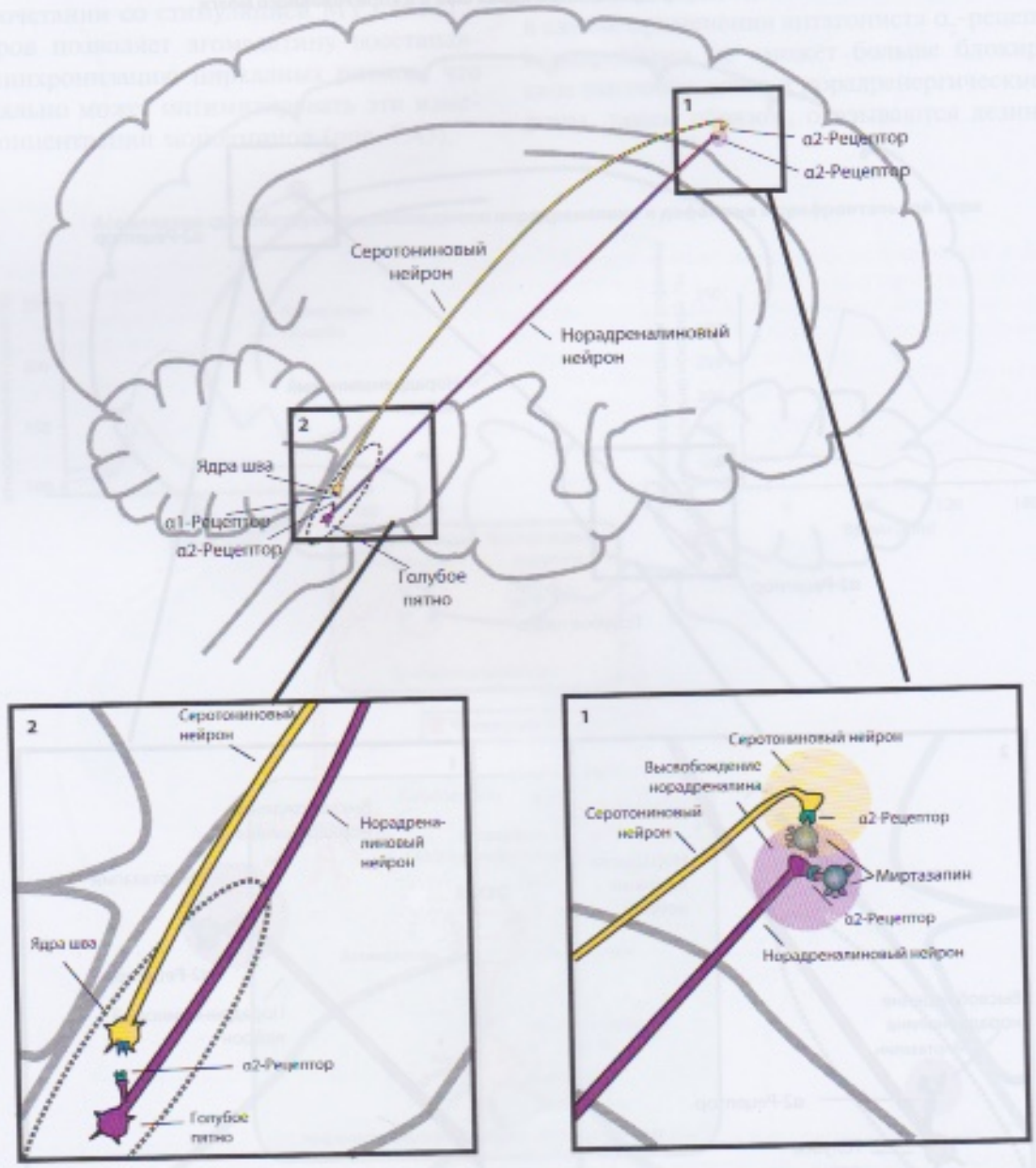


Рис. 7.44, Б. Антагонизм в отношении α_2-рецепторов приводит к увеличению высвобождения серотонина и норадреналина в коре головного мозга. Этот рисунок демонстрирует, как воздействие антагонистов α_2-рецепторов приводит к усилению норадренергической и серотонинергической нейротрансмиссии. Норадренергический нейрон в коре головного мозга дезингибируется вследствие блокирования его пресинаптических α_2-ауторецепторов антагонистом. На высвобождение норадреналина это оказывает эффект «перерезания тормозного троса». Помимо этого, антагонисты α_2-рецепторов «перерезают серотониновый тормозной трос», когда расположенные на окончании серотонинового аксона пресинаптические α_2-гетерорецепторы блокируются, что приводит к усилению высвобождения серотонина

из окончаний аксонов за счет воздействия на постсинаптические α_1-рецепторы, расположенные на клеточных телах серотонинергических нейронов (см. рис. 6.30, Б). Таким образом, когда антагонисты α_2-рецепторов вызывают высвобождение норадреналина в шве (см. рис. 7.44, А, рамка 2), это также приводит к стимуляции постсинаптических α_1-рецепторов, расположенных на клеточных телах серотониновых нейронов шва (см. рис. 7.44, Б, рамка 2), что вызывает еще большее высвобождение серотонина из нисходящих окончаний аксонов, таких как те, что располагаются в коре головного мозга и показаны на рис. 7.44, В, рамка 1. Это подобно «нажатию на педаль серотонинового газа». Таким образом, антагонисты α_2-рецепторов одновременно «перерезают тормозной трос» (см. рис. 7.44, Б) и «давят на газ» (рис. 7.44, В),

Антагонизм в отношении α_2-рецепторов, расположенных в ядрах шва, стимулирует высвобождение серотонина в коре головного мозга

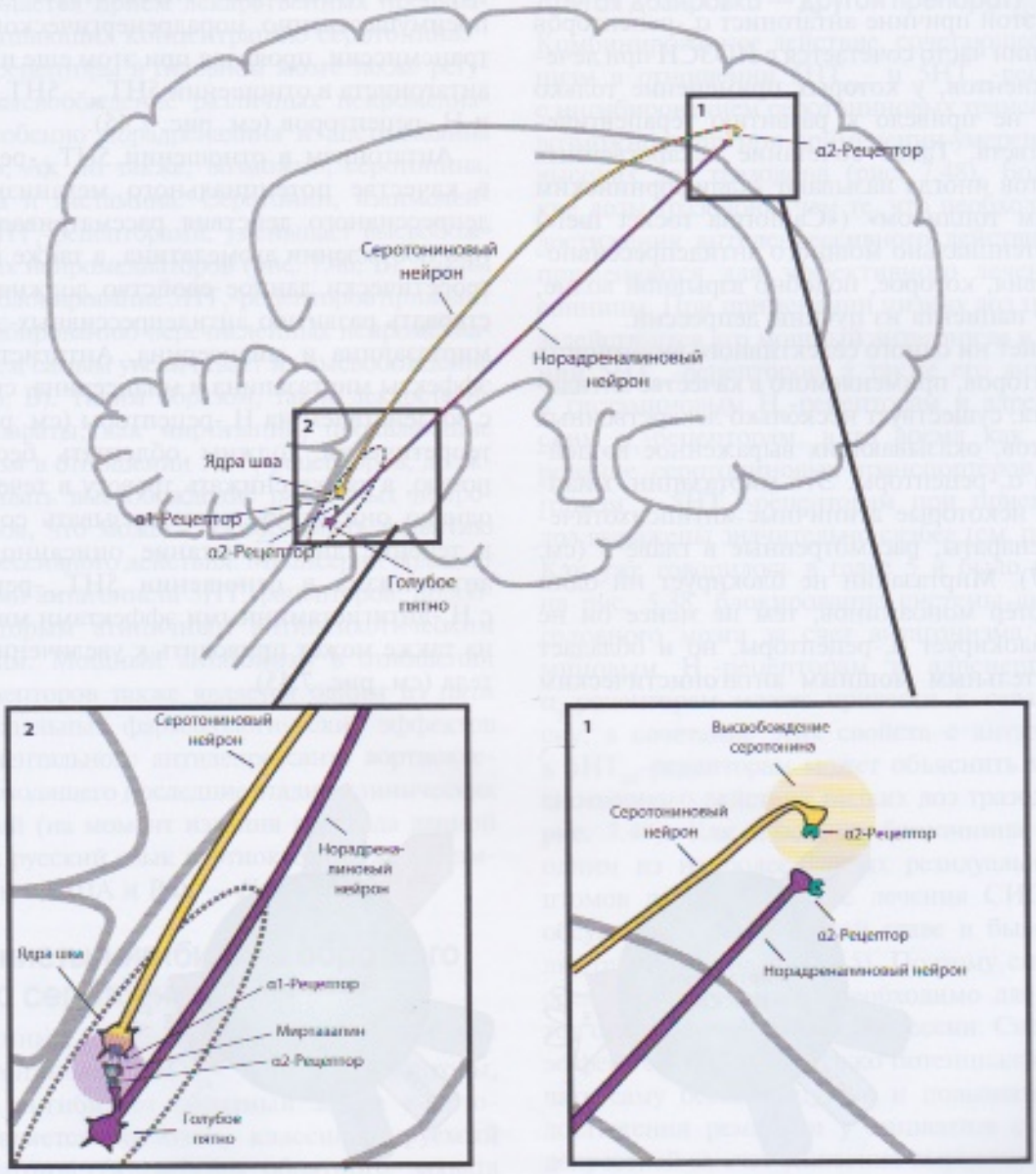


Рис. 7.44, В. Антагонизм в отношении α_2-рецепторов, расположенных в ядрах шва, стимулирует высвобождение серотонина в коре головного мозга. Норадренергический нейрон дезингибируется, поскольку его пресинаптические α_2-ауторецепторы, расположенные на окончаниях аксона в стволе мозга, блокируются антагонистом (2). На высвобождение норадреналина это оказывает эффект «перерезания тормозного троса». Норадреналин может затем стимулировать α_1-рецепторы, расположенные на серотонинергическом нейроне, что приводит к высвобождению серотонина в коре головного мозга (1)

чтобы усилить высвобождение серотонина. Следовательно, антагонисты α_2-рецепторов приводят к двойному усилению высвобождения как серотонина, так и норадреналина, но в отличие от СИОЗС они реализуют такой эффект без блокирования транспортёров моноаминов. Блокирование транспортёров моноаминов и антагонизм в отношении α_2-рецепторов являются синергическими механизмами. Таким образом, при их совместном применении возможно более мощное дезингибирующее воздействие на две эти нейротрансмиттерные системы, нежели при использовании каждого механизма по отдельности. По этой причине антагонист α_2-рецепторов миртазапин часто сочетается с ИОЗСН при лечении пациентов, у которых применение только ИОЗСН не привело к развитию терапевтического ответа. Такое сочетание лекарственных препаратов иногда называют «калифорнийским ракетным топливом» («California rocket fuel») из-за потенциально мощного антидепрессивного действия, которое, подобно взрывной волне, выносит пациента из пучины депрессии.

Хотя нет ни одного селективного антагониста α_2-рецепторов, применяемого в качестве антидепрессанта, существует несколько лекарственных препаратов, оказывающих выраженное воздействие на α_2-рецепторы. Это миртазапин, миансерин и некоторые атипичные антипсихотические препараты, рассмотренные в главе 5 (см. рис. 5.37). Миртазапин не блокирует ни один транспортёр моноаминов; тем не менее он не только блокирует α_2-рецепторы, но и обладает дополнительным мощным антагонистическим действием в отношении $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_3$-рецепторов, а также в отношении гистаминовых H_1-рецепторов (рис. 7.45). На фармацевтических рынках некоторых стран (но не в США) в качестве антидепрессантов представлены два других антагониста α_2-рецепторов: миансерин (по всему миру, за исключением США) и сетиптилин (Япония). В отличие от миртазапина, миансерин характеризуется еще и мощным антагонизмом в отношении α_1-рецепторов, что проявляется уменьшением его способности усиливать серотонинергическую нейротрансмиссию. Таким образом, миансерин способствует усилению преимущественно норадренергической нейротрансмиссии, проявляя при этом еще и свойства антагониста в отношении $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_3$- и H_1-рецепторов (см. рис. 7.45).

Антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов в качестве потенциального механизма антидепрессивного действия рассматривался выше при обсуждении агомелатина, а также в главе 5; теоретически данное свойство должно способствовать развитию антидепрессивных эффектов миртазапина и миансерина. Антигистаминные эффекты миртазапина и миансерина, связанные с воздействием на H_1-рецепторы (см. рис. 7.45), теоретически должны облегчать бессонницу ночью, а также снижать тревогу в течение дня, однако они могут также вызывать сонливость в течение дня. Сочетание описанного выше антагонизма в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов с H_1-антигистаминными эффектами миртазапина также может приводить к увеличению массы тела (см. рис. 7.45).

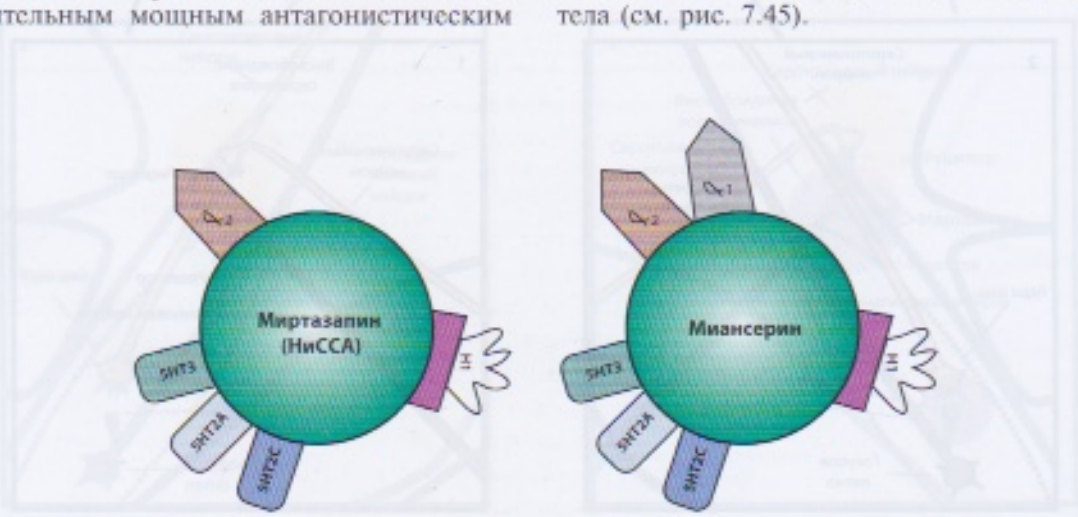


Рис. 7.45. Миртазапин и миансерин. Миртазапин иногда называют норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантом (НиССА). Его основное терапевтическое действие — это антагонизм в отношении α_2-рецепторов (показано на рис. с 7.44, А по 7.44, В). Он также блокирует три вида серотониновых рецепторов: $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ и $5HT_3$. И наконец он блокирует гистаминовые рецепторы 1-го типа (H_1). Миансерин также является НиССА и обладает схожим с миртазапином профилем связывания с рецепторами, единственным отличием является дополнительное воздействие на α_1-рецепторы

Действие антагонистов $5HT_3$-рецепторов

$5HT_3$-рецепторы располагаются в хеморецепторной триггерной зоне ствола головного мозга, где они опосредуют такие реакции, как тошнота и рвота. $5HT_3$-рецепторы также локализованы в желудочно-кишечном тракте, где они в случае их стимуляции опосредуют развитие тошноты, рвоты, диареи и усиления моторики кишечника. Соответственно, блокирование этих рецепторов может защитить от серотонин-индуцированных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которыми часто сопровождается прием лекарственных препаратов, повышающих концентрацию серотонина.

$5HT_3$-рецепторы в головном мозге также регулируют высвобождение различных нейромедиаторов, особенно норадреналина и ацетилхолина (рис. 7.46, А), но также, возможно, серотонина, дофамина и гистамина. Серотонин, взаимодействуя с $5HT_3$-рецепторами, уменьшает высвобождение этих нейромедиаторов (рис. 7.46, Б). Таким образом, блокирование $5HT_3$-рецепторов приводит к дезингибированию перечисленных нейромедиаторов и тем самым увеличивает их высвобождение (рис. 7.46, В). Таким образом, такие лекарственные препараты, как миртазапин, проявляющие антагонизм в отношении $5HT_3$-рецепторов, должны усиливать высвобождение различных нейромедиаторов, что может способствовать развитию антидепрессивного действия. Миансерин обладает свойствами антагониста $5HT_3$-рецепторов, подобно некоторым атипичным антипсихотическим препаратам. Мощный антагонизм в отношении $5HT_3$-рецепторов также является одним из пяти мультимодальных фармакологических эффектов экспериментального антидепрессанта вортиоксетина, проходящего последние стадии клинических испытаний (на момент издания перевода данной книги на русский язык вортиоксетин уже зарегистрирован в США и РФ. — *Примеч. ред.*).

Антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина

Прототипным препаратом, который блокирует серотониновые $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы, а также ингибирует обратный захват серотонина, является тразодон, классифицируемый как антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина (АИОЗС), или, более полно, как серотониновый 2A/2C-антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина (рис. 7.47). Еще одним препаратом группы АИОЗС является нефазодон[Р], проявляющий выраженные антагонистические свойства в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, но при этом более слабый антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов, а также более слабое ингибирование серотониновых транспортёров. Данный препарат больше не применяется вследствие задокументированных редких случаев печеночной токсичности (см. рис. 7.47). Тразодон является очень интересным лекарственным средством, поскольку он действует, как два разных препарата, в зависимости от дозы и формы высвобождения. В главе 5 обсуждалась очень похожая закономерность в случае с кветиапином (см. рис. 5.47–5.50).

Другая дозировка — другой препарат?

Комбинированное действие, сочетающее антагонизм в отношении $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов с ингибированием серотониновых транспортёров возможно лишь при применении умеренных или высоких доз тразодона (рис. 7.48). Более низкие дозы тразодона, чем те, что необходимы для достижения антидепрессивного действия, часто применяются для эффективного лечения бессонницы. При применении низких доз тразодона задействуется его мощный антагонизм в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, а также его антагонизм к гистаминовым H_1-рецепторам и адренергическим α_1-рецепторам, в то время как ингибирование серотониновых транспортёров и антагонизм к $5HT_{2C}$-рецепторам при приеме таких доз выражены значительно слабее (см. рис. 7.48). Как уже говорилось в главе 5 и было показано на рис. 5.38, блокирование системы активации головного мозга за счет антагонизма к гистаминовым H_1-рецепторам и адренергическим α_1-рецепторам может привести к седации или сну, а сочетание этих свойств с антагонизмом к $5HT_{2A}$-рецепторам может объяснить механизм снотворного действия низких доз тразодона (см. рис. 7.48). Как известно, бессонница является одним из наиболее частых резидуальных симптомов депрессии после лечения СИОЗС (что обсуждалось ранее в этой главе и было проиллюстрировано на рис. 7.5). Поэтому снотворное средство часто бывает необходимо для пациентов с эпизодом большой депрессии. Снотворный эффект способен не только потенциально облегчать саму бессонницу, но и повышать частоту достижения ремиссии у пациентов с большой депрессией за счет снижения выраженности других симптомов, таких как потеря энергии и подавленное настроение. Подобные эффекты могут достигаться не только с помощью применения низких доз тразодона, но и вообще за счет сочетания антидепрессантов с седативными снотворными средствами (такими как эсзопиклон[Р]

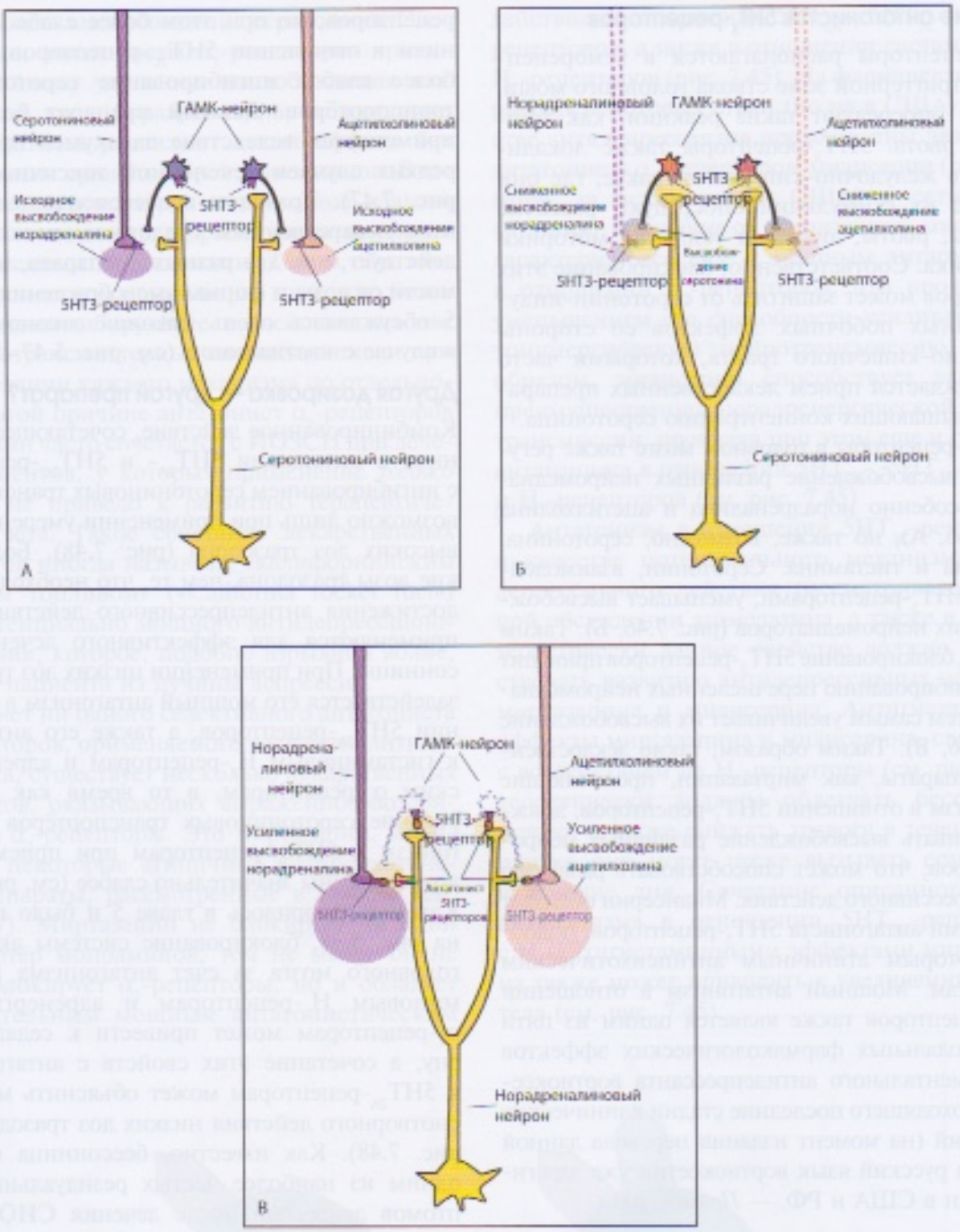


Рис. 7.46. Антагонисты $5HT_3$-рецепторов увеличивают высвобождение норадреналина и ацетилхолина. (А) Серотонинергические нейроны посредством синапсов взаимодействуют с норадренергическими нейронами, холинергическими нейронами и вставочными ГАМКергическими нейронами. Все эти нейроны содержат серотониновые рецепторы 3-го типа ($5HT_3$). (Б) Когда серотонин высвобождается, он связывается с $5HT_3$-рецепторами, расположенными на ГАМКергических нейронах, которые, в свою очередь, высвобождают γ-аминомасляную кислоту (ГАМК). ГАМК воздействует на норадренергические и холинергические нейроны, уменьшая высвобождение норадреналина и ацетилхолина соответственно. Кроме того, серотонин может связываться с $5HT_3$-рецепторами, расположенными на норадренергических и холинергических нейронах, уменьшая высвобождение этих нейромедиаторов. (В) Связывание $5HT_3$-антагониста с соответствующими рецепторами, расположенными на ГАМКергических нейронах, приводит к ингибированию высвобождения ГАМК, что дезингибирует (или включает) норадренергические и холинергические нейроны и в свою очередь приводит к высвобождению норадреналина и ацетилхолина соответственно. Точно так же связывание $5HT_3$-антагониста с соответствующими рецепторами, расположенными непосредственно на норадренергических и холинергических нейронах, предотвращает связывание с ними серотонина и дальнейшее ингибирование высвобождения нейромедиаторов этими нейронами

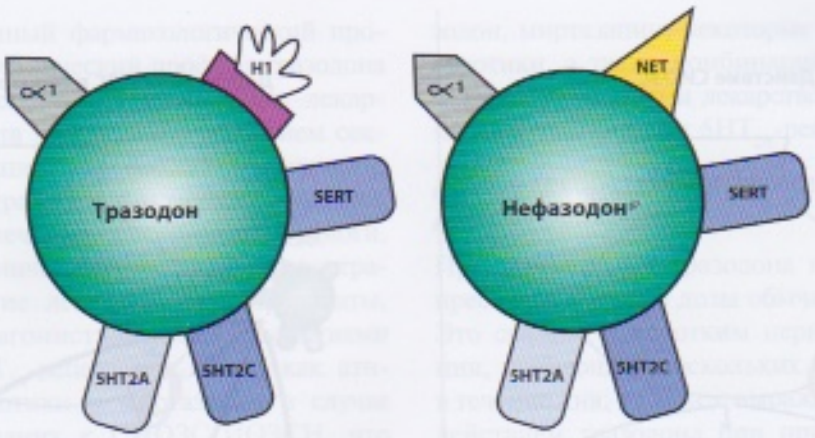


Рис. 7.47. Антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина. На данном рисунке изображены два антагониста серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов, которые также являются ингибиторами обратного захвата серотонина: тразодон и нефазодон®. Эти лекарственные препараты обладают двойным фармакологическим действием, которое отличается от двойного действия ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина оказывают мощное блокирующее действие на $5HT_{2A}$-рецепторы, а также дозозависимое блокирующее действие на $5HT_{2C}$-рецепторы и серотониновые транспортёры. Антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина также блокируют α_1-адренорецепторы. Кроме того, тразодон обладает уникальным свойством — антагонизмом в отношении гистаминовых рецепторов 1-го типа (H_1), нефазодон® обладает уникальным свойством ингибирования обратного захвата норадреналина

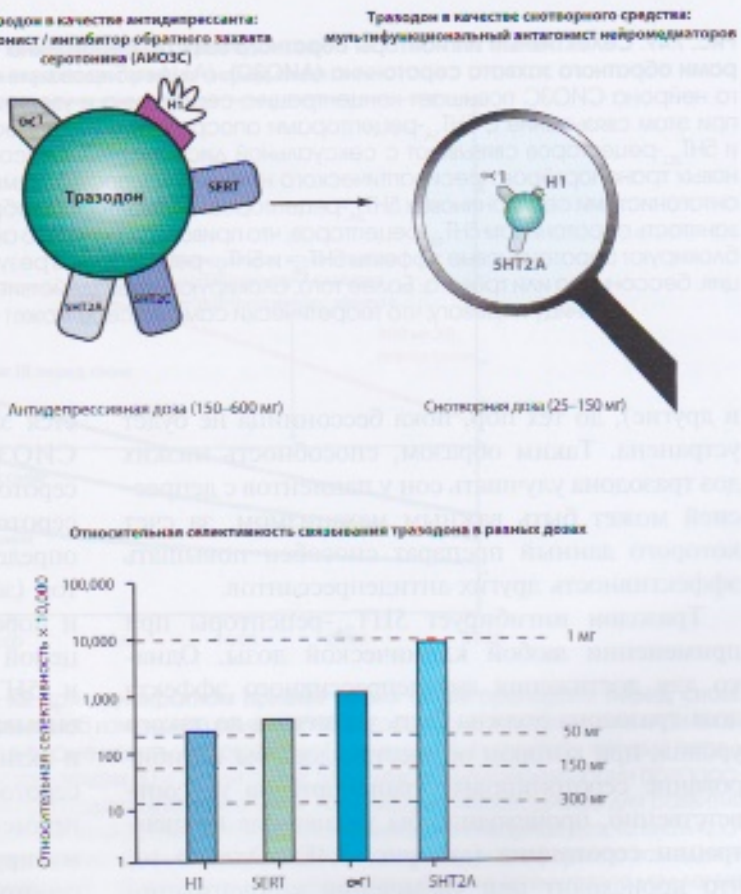


Рис. 7.48. Тразодон в различных дозах. Высокие дозы тразодона, при приеме которых происходит связывание лекарственного препарата с большим количеством серотониновых транспортёров (то есть 150–600 мг), применяются с целью развития антидепрессивного действия тразодона (изображение слева). При такой высокой антидепрессивной дозе тразодон представляет собой мультифункциональный серотонинергический препарат с антагонистическим действием в отношении $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов. Таким образом, антидепрессивное действие тразодона связывают с этими серотонинергическими свойствами. При применении данных доз тразодон также является антагонистом α_1- и H_1-рецепторов. При применении более низких доз тразодона (то есть 25–150 мг) интенсивного связывания препарата с серотониновыми транспортёрами не происходит, что приводит к утрате его антидепрессивного действия. При этом антагонистические действия в отношении $5HT_{2A}$-, α_1- и H_1-рецепторов сохраняются, вызывая соответствующий снотворный эффект (изображение справа). Относительная селективность связывания тразодона с четырьмя ключевыми участками показана на графике в нижней части рисунка

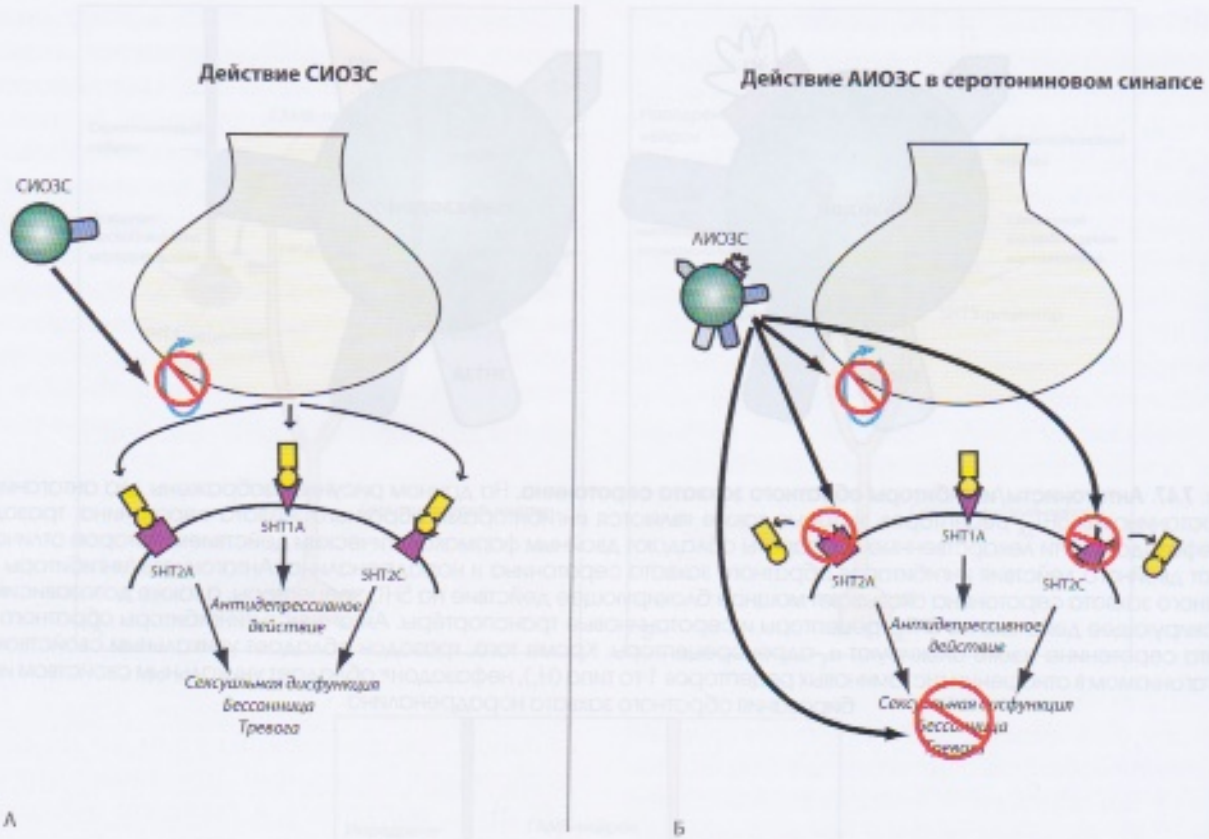


Рис. 7.49. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в сравнении с антагонистами/ингибиторами обратного захвата серотонина (АИОЗС). (А) Ингибирование серотониновых транспортёров пресинаптического нейрона СИОЗС повышает концентрацию серотонина и увеличивает занятость всех серотониновых рецепторов, при этом связывание с $5HT_{1A}$-рецепторами опосредует антидепрессивное действие, в то время как занятость $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов связывают с сексуальной дисфункцией, бессонницей и тревогой. (Б) Ингибирование серотониновых транспортёров пресинаптического нейрона лекарственными препаратами, которые являются одновременно антагонистами серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов и ингибиторами обратного захвата серотонина (АИОЗС) увеличивает занятость серотонином $5HT_{1A}$-рецепторов, что приводит к развитию антидепрессивного эффекта. Однако АИОЗС также блокируют серотониновые эффекты $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов, в результате чего не развиваются сексуальная дисфункция, бессонница или тревога. Более того, блокирующее воздействие на $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы может облегчать бессонницу и тревогу, что теоретически само по себе может являться антидепрессивным действием

и другие), до тех пор, пока бессонница не будет устранена. Таким образом, способность низких доз тразодона улучшать сон у пациентов с депрессией может быть важным механизмом, за счет которого данный препарат способен повышать эффективность других антидепрессантов.

Тразодон ингибирует $5HT_{2A}$-рецепторы при применении любой клинической дозы. Однако для достижения антидепрессивного эффекта доза тразодона должна быть увеличена до такого уровня, при котором осуществлялось бы ингибирование серотониновых транспортёров и, соответственно, происходило бы увеличение концентрации серотонина (см. рис. 7.48). Однако то, что происходит при увеличении концентрации серотонина за счет тразодона, отличается от того, что происходит, когда этот же эффект достигается за счет приема СИОЗС или ИОЗСН. Так, СИОЗС и ИОЗСН повышают концентрацию серотонина, который затем воздействует на все серотониновые рецепторы, что теоретически определяет развитие как терапевтических эффектов (за счет стимуляции $5HT_{1A}$-рецепторов), так и побочных эффектов, являющихся своего рода ценой сделки (одновременная стимуляция $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов, теоретически способная вызывать сексуальную дисфункцию, бессонницу и активацию/тревогу, а также стимуляция других серотониновых рецепторов) (рис. 7.49, А). При применении тразодона $5HT_{1A}$-рецепторы стимулируются за счет повышения концентрации серотонина вследствие ингибирования серотониновых транспортёров, в то время как $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы оказываются заблокированы

(рис. 7.49, Б). Данный фармакологический профиль определяет клинический профиль тразодона и объясняет, почему применение этого лекарственного препарата не связано с развитием сексуальной дисфункции или бессонницы/тревоги, а также почему тразодон фактически является средством для лечения бессонницы/тревоги. Аналогичный клинический профиль распространяется и на другие лекарственные препараты, обладающие антагонистическими свойствами в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, такие как атипичные антипсихотики и миртазапин в случае добавления последних к СИОЗС/ИОЗСН, что существенно изменяет клинический профиль СИОЗС/ИОЗСН по сравнению с их применением в режиме монотерапии (см. рис. 7.49). Кроме того, сочетание антагонизма в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов со стимуляцией $5HT_{1A}$-рецепторов приводит к усилению нижележащего высвобождения глутамата и дофамина (механизмы описаны в главе 5 и проиллюстрированы на рис. 5.15 и 5.16). Это также может вносить свой вклад в антидепрессивный профиль препаратов, которые одновременно блокируют $5HT_{2A}$-рецепторы и стимулируют $5HT_{1A}$-рецепторы, таких как тразодон, миртазапин, некоторые атипичные антипсихотики, а также комбинаций СИОЗС/ИОЗСН с этими различными лекарственными препаратами — антагонистами $5HT_{2A}$-рецепторов.

Другая лекарственная форма — другой препарат?

При применении тразодона в качестве антидепрессанта высокие дозы обычно не назначаются. Это связано с коротким периодом полувыведения, требующим нескольких приемов препарата в течение дня, а также с выраженным седативным действием тразодона при применении высоких доз. Тразодон применяется в форме с немедленным высвобождением (IR, immediate-release) и в различных вариантах форм с контролируемым высвобождением в различных странах (рис. 7.50). Форма тразодона с немедленным высвобождением характеризуется относительно быстрым началом и короткой продолжительностью действия. В малых дозах в качестве снотворного средства пациенты должны принять тразодон с немедленным высвобождением лишь 1 раз в сутки, на ночь (см. рис. 7.50). Концентрация тразодона быстро нарастает, а затем быстро снижается после дости-

Рис. 7.50. Тразодон IR в сравнении с тразодоном XR при однократном приеме обеих форм препарата перед сном. На данном рисунке представлены усредненные данные об изменении концентрации тразодона в плазме крови при ежедневном однократном приеме данного препарата в форме немедленного высвобождения (IR, Immediate-release) перед сном на протяжении 9 дней в снотворных дозах, составляющих 50 и 75 или 100 мг. Максимальные концентрации препарата достигаются быстро и аналогичным образом быстро падают в течение ночи. Минимально необходимые для развития антидепрессивного эффекта концентрации тразодона если и достигаются при применении снотворных доз, то лишь кратковременно. В противоположность этому при однократном приеме перед сном 300 мг тразодона в форме с замедленным высвобождением (XR, extended-release) концентрация лекарственного препарата в плазме повышается медленно и никогда не опускается ниже минимально необходимой для развития антидепрессивного эффекта. Максимальная концентрация тразодона при приеме препарата в форме с замедленным высвобождением в дозе 300 мг приблизительно такая же, что и при приеме препарата в форме с немедленным высвобождением в дозе 100 мг

жения максимальной седативной дозы, что дает быстрое начало снотворному действию, которое проходит к утру, так что при пробуждении нет остаточного эффекта, схожего в своих проявлениях с похмельем (см. рис. 7.50). Эти фармакологические свойства делают тразодон в низких дозах идеальным снотворным, но не идеальным антидепрессантом.

При назначении более высоких антидепрессивных доз препарат принимают 1 раз в сутки, на ночь. При этом на следующее утро могут наблюдаться остаточные эффекты, схожие с похмельем. Разделение антидепрессивной дозы на 2 или 3 приема приводит к накоплению тразодона и развитию неприемлемой дневной седации (см. рис. 7.50). В противоположность этому, прием высоких доз тразодона в формах с контролируемым высвобождением (принимают 1 раз в сутки, на ночь) не приводит к достижению характерных для форм с немедленным высвобождением пиковых концентраций, при которых развивается седация в течение дня. В результате мы имеем дело с антидепрессантом, не обладающим седативным эффектом, что идеально для антидепрессанта (см. рис. 7.50). По неясным причинам высокие дозы тразодона в формах с контролируемым высвобождением применяются в клинической практике не так широко, как комбинации низких доз тразодона с СИОЗС/ИОЗСН, эффекты которых фармакологически схожи. По-видимому, клиницисты не знают, что дополнительные свойства тразодона, добавленного к СИОЗС/ИОЗСН, вероятно, не только повышают эффективность последних при лечении депрессии и тревоги, но и приводят к развитию значительно более выраженного снотворного эффекта. Развитие этих терапевтических эффектов также возможно при приеме высоких доз лучше переносимых форм тразодона с контролируемым высвобождением в режиме монотерапии.

Классические антидепрессанты: ингибиторы моноаминоксидазы

Впервые обнаруженными клинически эффективными антидепрессантами были ингибиторы фермента моноаминоксидазы (МАО). Они были открыты случайно, при исследовании лекарственных препаратов против туберкулеза. Некоторые из этих препаратов облегчали депрессию, имевшуюся у отдельных пациентов с туберкулезом. Одним из таких противотуберкулезных препаратов был ипрониазид, который оказался эффективным при лечении депрессии за счет ингибирования фермента МАО. Однако ингибирование МАО не было связано с его противотуберкулезной активностью. ИМАО являются мощными антидепрессантами, а также высокоэффективными терапевтическими средствами для лечения некоторых тревожных расстройств, таких как паническое расстройство и социальная фобия. В большинстве случаев ИМАО применяются в клинической практике недостаточно часто. Это связано как с наличием большого числа других вариантов терапии, так и с распространяющимися мифами и дезинформацией об ИМАО, что мешает большинству современных врачей познакомиться с ними.

ИМАО фенелзин®, транилципромин® и изокарбоксазид® являются необратимыми ингибиторами данного фермента, поэтому активность МАО может возобновиться только после ресинтеза нового фермента спустя приблизительно 2–3 нед. Амфетамин также является слабым, но обратимым ИМАО, а некоторые ИМАО обладают схожими с амфетамином свойствами. Например, транилципромин® имеет химическую структуру, смоделированную по образцу амфетамина, и, таким образом, в дополнение к свойствам ИМАО, обладает характерной для амфетамина способностью стимулировать высвобождение дофамина. ИМАО селегилин сам по себе не обладает амфетаминоподобными свойствами, но метаболизируется до L-амфетамина и L-метамфетамина. Таким образом, существует тесная связь между механизмами действия некоторых ИМАО и дополнительными амфетаминоподобными эффектами высвобождения дофамина. Поэтому не удивительно, что одним из аугментирующих средств, применяемых для повышения эффективности ИМАО при лечении резистентных к терапии пациентов, является амфетамин, назначаемый специалистами с большой осторожностью и при контроле артериального давления.

Подтипы моноаминоксидазы

Существует два подтипа МАО — А и В (табл. 7.1). Форма А метаболизирует преимущественно наиболее тесно связанные с депрессией моноамины (то есть серотонин и норадреналин), тогда как форма В метаболизирует преимущественно следовые амины, такие как фенилэтиламин. Дофамин и тирозин метаболизируют обе формы этого фермента. Как МАО-А, так и МАО-В обнаруживаются в головном мозге. Считается, что норадренергические (см. рис. 6.26) и дофаминергические нейроны (см. рис. 4.6), содержат как МАО-А, так и МАО-В, с преобладанием активности МАО-А, в то время как серотони-

пергические нейроны, как полагают, содержат только МАО-В (см. рис. 5.14). Вне головного мозга основной формой этого фермента является МАО-А за исключением тромбоцитов и лимфоцитов, содержащих МАО-В (см. табл. 7.1).

Для того чтобы развился антидепрессивный эффект ИМАО, находящаяся в мозге МАО-А должна быть ингибирована (рис. 7.51). Это неудивительно, поскольку данная форма МАО метаболизирует преимущественно серотонин и норадреналин — два из трех моноаминов, связанных с депрессией и антидепрессивным действием, концентрации которых в головном мозге повышаются после ингибирования МАО-А (см. рис. 7.51). МАО-А вместе с МАО-В также метаболизируют дофамин, однако одиночное ингибирование МАО-А, по-видимому, не приводит к значительному повышению концентрации дофамина

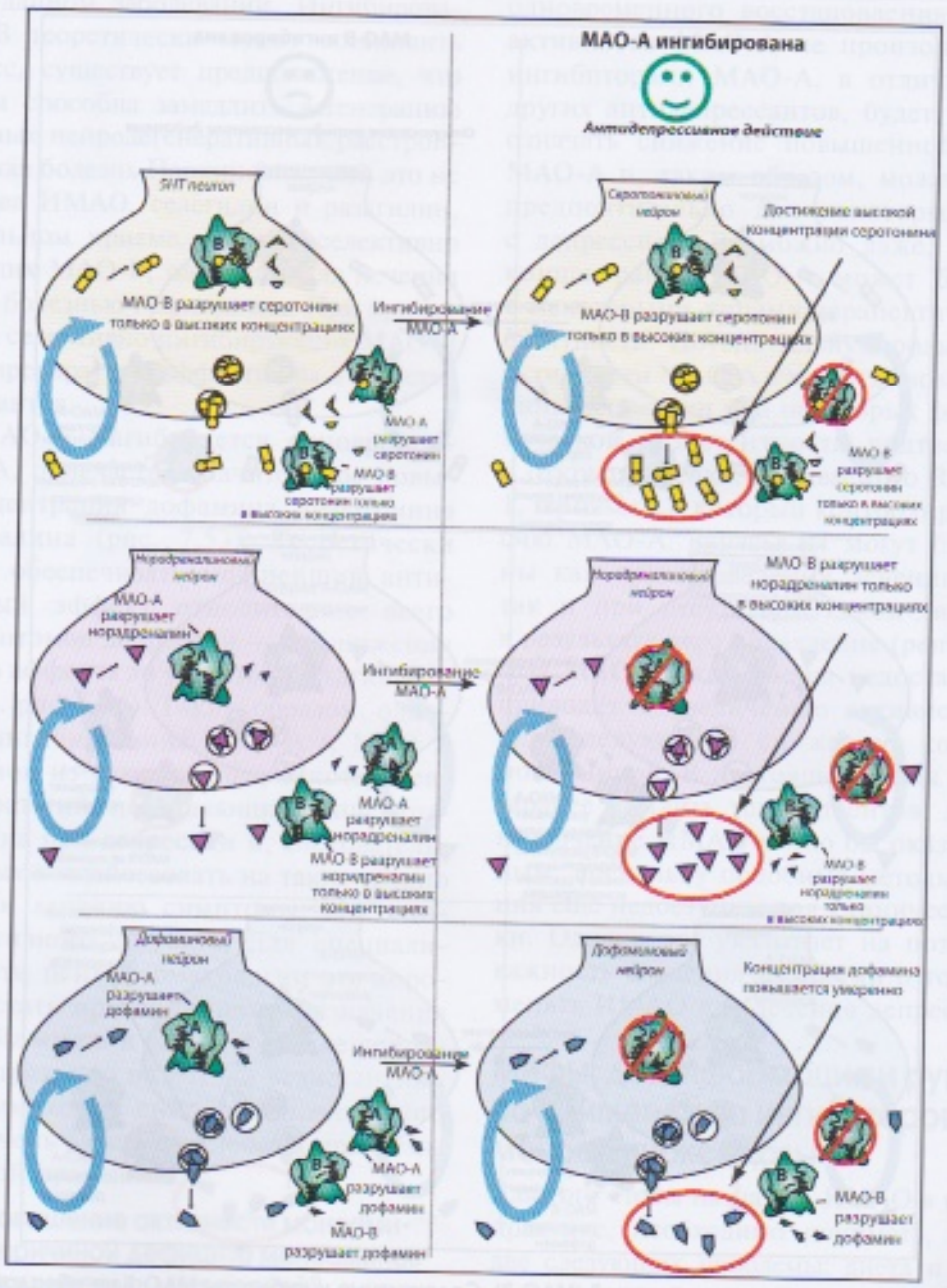


Рис. 7.51. Ингибирование моноаминоксидазы А (МАО-А). Фермент МАО-А метаболизирует серотонин, норадреналин и дофамин (изображения слева). Моноаминоксидаза В (МАО-В) метаболизирует дофамин, а серотонин и норадреналин — только при высоких концентрациях последних (изображения слева). Это означает, что ингибирование МАО-А приводит к повышению концентраций серотонина, норадреналина и дофамина (изображения справа), однако повышение концентрации дофамина не столь велико, как в случае с серотонином и норадреналином, поскольку МАО-В может продолжать разрушать дофамин (нижнее правое изображение). Ингибирование МАО-А являются эффективной стратегией для достижения антидепрессивного эффекта

Таблица 7.1. Подтипы моноаминоксидазы

	MAO-A	MAO-B
Субстраты	Серотонин Норадреналин Дофамин Тирамин	Дофамин Тирамин Фенилэтиламин
Локализация	Головной мозг, кишечник, печень, плацента, кожа	Головной мозг, тромбоциты, лимфоциты

в головном мозге, поскольку MAO-B продолжает метаболизировать дофамин (см. рис. 7.51).

Ингибирование MAO-B с целью достижения антидепрессивного действия неэффективно, поскольку нет прямого влияния ни на обмен серотонина, ни на обмен норадреналина, помимо этого, накопление дофамина в связи с продолжающимся действием MAO-A оказывается незначительным или отсутствует вовсе (рис. 7.52). Каково же в таком случае терапев-

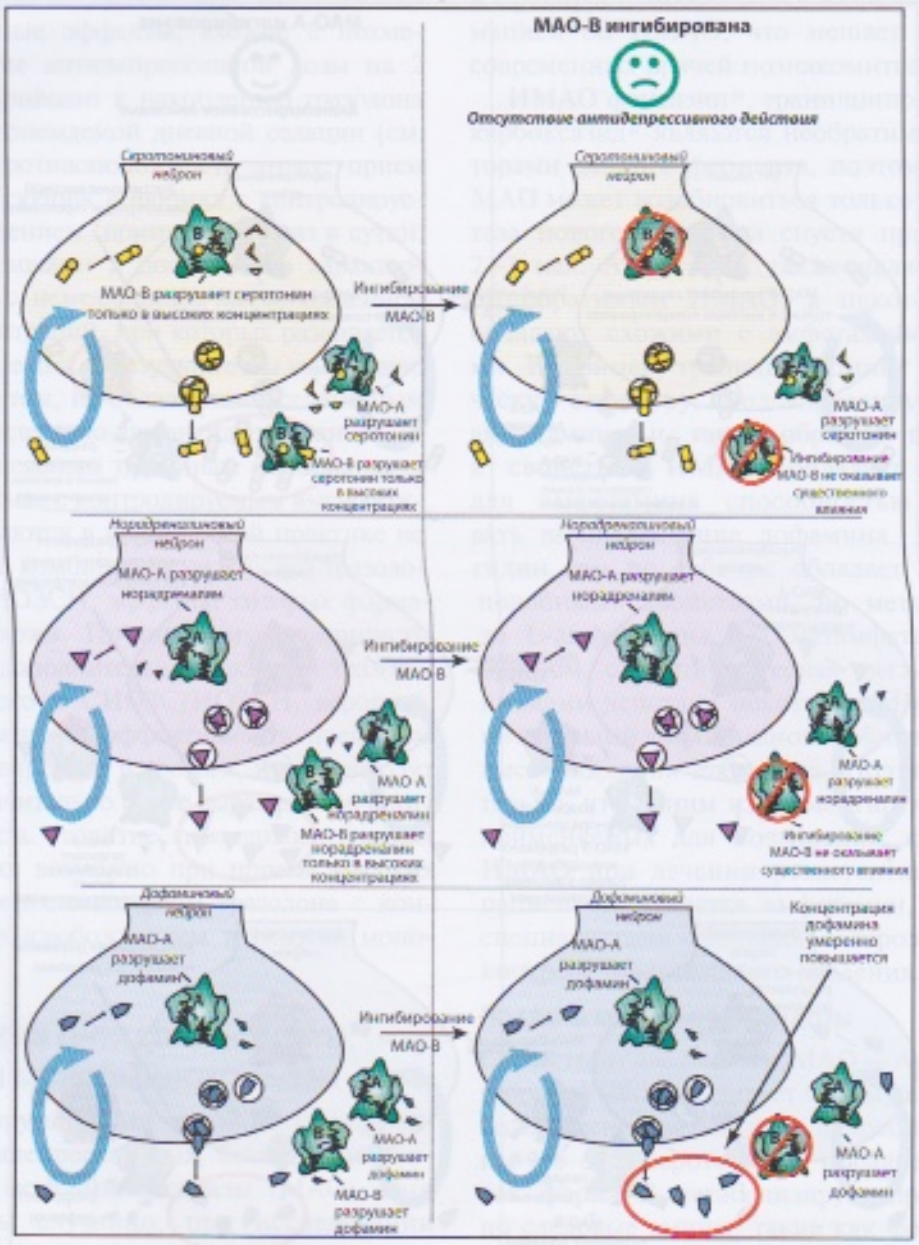


Рис. 7.52. Ингибирование моноаминоксидазы B (MAO-B). Селективные ингибиторы MAO-B не обладают антидепрессивным эффектом. Это связано с тем, что MAO-B метаболизирует серотонин и норадреналин только при высоких концентрациях последних (два верхних левых изображения). Поскольку роль MAO-B в разрушении серотонина и норадреналина невелика, ингибирование этого фермента не оказывает существенного влияния на концентрации этих нейромедиаторов (два верхних правых изображения). Влияние селективного ингибирования MAO-B на концентрацию дофамина также ограничено, поскольку моноаминоксидаза A (MAO-A) продолжает разрушать его. Тем не менее ингибирование MAO-B повышает концентрацию дофамина до определенной степени, что может оказывать терапевтический эффект при других болезненных состояниях, таких как болезнь Паркинсона

тическое значение ингибирования МАО-В? Селективное ингибирование данного фермента может усиливать действие леводопы, назначаемой при болезни Паркинсона. Также считается, что МАО-В способна преобразовывать некоторые аминные субстраты естественного происхождения, называемые протоксинами, в токсины, способные вызывать повреждения нейронов и, возможно, способствующие развитию болезни Паркинсона или снижению функционирования при данном заболевании. Ингибирование МАО-В теоретически может остановить этот процесс, существует предположение, что данная мера способна замедлить дегенерацию при различных нейродегенеративных расстройствах, включая болезнь Паркинсона, хотя это не доказано. Два ИМАО, селегилин и разагилин, при пероральном приеме в дозах, селективно ингибирующих МАО-В, одобрены для лечения пациентов с болезнью Паркинсона. При применении таких селективно ингибирующих МАО-В доз данные препараты неэффективны в качестве антидепрессантов.

Когда МАО-В ингибируется одновременно с МАО-А, отмечается значительное повышение концентраций дофамина, серотонина и норадреналина (рис. 7.53). Теоретически это должно обеспечивать мощнейший антидепрессивный эффект относительно всего спектра симптомов депрессии — от снижения позитивного аффекта до усиления негативного аффекта (см. рис. 6.46). Таким образом, одновременное ингибирование МАО-А и МАО-В является одной из немногих фармакотерапевтических стратегий, повышающих концентрацию дофамина при депрессии и, следовательно, способных воздействовать на такие трудно поддающиеся лечению симптомы, как снижение позитивного аффекта. Для специалистов в области психофармакологии это хороший повод стать приверженцами назначения ИМАО, чтобы иметь в своем арсенале дополнительную стратегию на случай резистентных к терапии симптомов снижения позитивного аффекта — очень распространенной проблемы в клинической практике.

Является ли повышение активности моноаминоксидазы А причиной дефицита моноаминов у некоторых пациентов с депрессией?

Одна из гипотез, объясняющих низкие концентрации моноаминов при депрессии, исходит из недавних нейровизуализационных исследований МАО-А, продемонстрировавших повышение уровня активности МАО-А у пациентов с депрессией. Исходя из этого последующее снижение функциональной доступности моноаминовых нейромедиаторов предсказуемо. Активность МАО-А не снижается при терапии СИОЗС, но, конечно, уменьшается при приеме ИМАО. Ряд исследований показывает, что риск развития обострения сохраняется у тех пациентов, состояние которых после перенесенной депрессии восстановилось благодаря СИОЗС, но при этом одновременного восстановления нормальной активности МАО-А не произошло. Лечение ингибиторами МАО-А, в отличие от любых других антидепрессантов, будет, конечно же, означать снижение повышенной активности МАО-А и, таким образом, может быть более предпочтительно для некоторых пациентов с депрессией. Возможно даже, что высокая концентрация МАО-А может быть связана с некоторыми типами терапевтической резистентности. Потенциальную роль аномальной активности МАО-А в качестве возможной причины депрессии или некоторых форм терапевтической резистентности подтверждает еще и открытие белка, называемого R1 (репрессор 1, repressor 1), который контролирует экспрессию МАО-А. Запасы R1 могут быть истощены как при проведении лечения депрессии, так и при отсутствии какой-либо терапии, в результате чего подавление (репрессия) синтеза МАО-А оказывается недостаточным, что приводит к увеличению активности МАО-А и последующему снижению концентрации моноаминов. В настоящее время невозможно заранее выявить тех пациентов, для которых назначение ИМАО могло бы оказаться полезным, поскольку подобные методы исследования еще недоступны для клинической практики. Однако это указывает на потенциальную важность владения знаниями о том, как применять ИМАО для лечения депрессии.

Мифы, дезинформация и руководство по применению ингибиторов моноаминоксидазы

Для того чтобы назначать ИМАО в клинической практике, необходимо понимать, как решить две следующих проблемы: диета и лекарственные взаимодействия. Эти проблемы освещены в последующей серии таблиц, где рассматриваются мифы и дезинформация об ИМАО, представлена правдивая информация об этих мифах и предложены клинические решения, которые мы назовем руководством пользователя ИМАО.

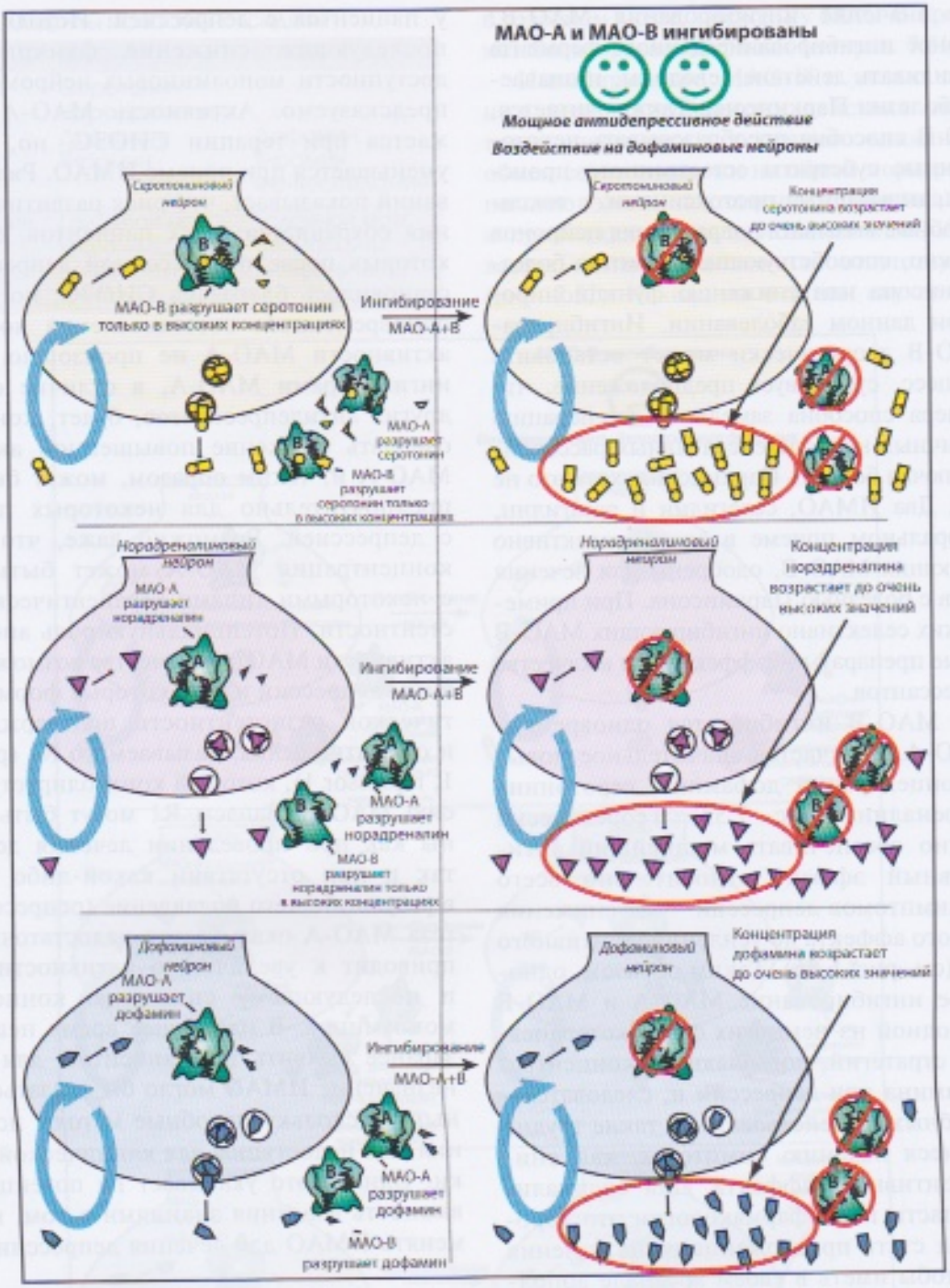


Рис. 7.53. Сочетанное ингибирование моноаминоксидазы А (МАО-А) и моноаминоксидазы В (МАО-В). Сочетанное ингибирование МАО-А и МАО-В может обладать мощным антидепрессивным эффектом вследствие повышения концентрации не только серотонина и норадреналина, но и дофамина. Одновременное ингибирование МАО-А (метаболизирует серотонин, норадреналин и дофамин) и МАО-В (метаболизирует преимущественно дофамин) (изображения слева) приводит к более значительному увеличению концентрации каждого из этих нейромедиаторов, чем в случае ингибирования лишь одного фермента

Тирамин и диета

Одним из самых больших препятствий для применения ИМАО традиционно является представление о том, что у пациента, принимающего один из этих препаратов, может развиться гипертонический криз (табл. 7.2) после употребления в пищу продуктов, содержащих тирамин. В норме, стимулируемое тирамином высвобождение норадреналина несущественно, поскольку МАО-А безопасно разрушает этот высвобожденный норадреналин (рис. 7.54). В случае ингибирования МАО-А тирамин может обусловливать

повышение артериального давления, поскольку безопасного разрушения норадреналина не происходит (рис. 7.55). В норме организм способен переработать очень большое количество тирамина. Среднестатистический человек способен переработать около 400 мг поглощенного тирамина, прежде чем у него повысится артериальное давление. При этом так называемая диета с высоким содержанием тирамина едва ли будет содержать более 40 мг тирамина. В случае ингибирования МАО-А для повышения артериального давления может быть достаточно 10 мг тирамина, полученного с пищей (см. рис. 7.55). Из-за потенциальной опасности гипертонического криза, связанного с тираминовой реакцией у пациентов, принимающих необратимые ИМАО, появилось множество мифов о том, сколько тирамина содержится в различных продуктах питания и какие диетические ограничения необходимы (табл. 7.3). В связи с тем, что тираминовую реакцию иногда называют «сырной реакцией», появился миф, что пациентам, принимающим ИМАО нельзя употреблять в пищу вообще никаких сыров. Однако эти ограничения касаются лишь выдержанных сыров и не относятся к большинству видов плавленого сыра или сыра, используемого при изготовлении большинства конвейерных пицц. Неверно и утверждение, что пациенты, принимающие ИМАО, должны избегать употребления любого вина и пива. Пиво, продаваемое в бутылках и жестяных банках, содержит низкую концентрацию тирамина; как правило, следует избегать лишь разливного и пастеризованных сортов пива, а многие вина на самом деле характеризуются довольно низким содержанием тирамина. Конечно же, каждый специалист, назначающий лекарственные препараты, должен проконсультировать пациентов, принимающих классические ИМАО, о диете и быть в курсе содержания тирамина в тех продуктах, которые пациенты хотят употреблять в пищу (см. табл. 7.3).

Таблица 7.2. Гипертонический криз

Определяется диастолическим давлением, превышающим 120 мм рт.ст. Потенциально фатальная реакция, характеризующаяся следующими признаками:
Затылочная головная боль, которая может иррадиировать фронтально
Сердцебиение
Ригидность и болезненность шеи
Тошнота
Рвота
Потливость (иногда с лихорадкой)
Расширение зрачков, светобоязнь
Тахикардия или брадикардия, которые могут быть связаны со сдавливающей болью в грудной клетке

Таблица 7.3. Указания по режиму питания для пациентов, принимающих ингибиторы моноаминоксидазы

Миф	
Если Вы принимаете ИМАО, Вы не можете есть сыр, пить вино или пиво, а также употреблять в пищу многие другие продукты, содержащие тирамин, в противном случае разовьется гипертонический криз	
Правда	
Есть несколько продуктов, употребления которых следует избегать (их легко запомнить), на практике поддержание диеты — не проблема... ...если только Вы не собираетесь выпить несколько литров голубого сыра	
Руководство пользователя	
Продукты, упортебление которых следует избегать*	**Разрешенные продукты**
Сушеные, вяленые, копченые, ферментированные, испорченные или неправильно хранящиеся мясо, птица или рыба	Свежие или переработанные мясо, птица и рыба; хранящаяся надлежащим образом маринованная или копченая рыба
Стручки садовых бобов	Все остальные овощи
Выдержанные сыры	Обработанные ломтики сыра, творог, сыр рикотта, йогурт, сливочный сыр
Разливное пиво и непастеризованные сорта пива	Пиво и алкоголь, продаваемые в жестяных банках и бутылках
Пищевые спреды «Marmite»	Пивные и пекарские дрожжи
Квашенная капуста, кимчхи	
Соевые продукты, тофу	Арахис
Банановая кожура	Бананы, авокадо, малина
Пищевые добавки, содержащие тирамин	

* Нет необходимости в случае приема 6 мг трансдермального селегилина или его низких пероральных доз.

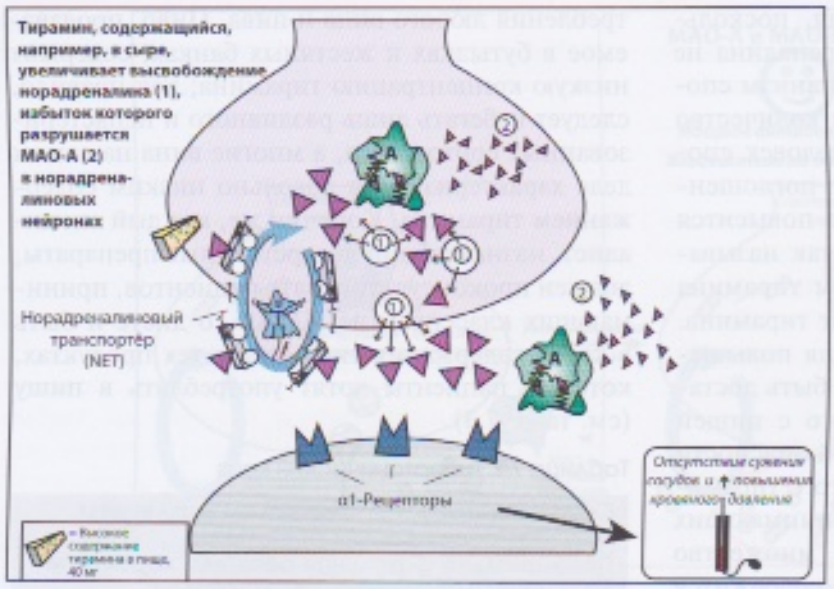


Рис. 7.54. Тирамин увеличивает высвобождение норадреналина. Тирамин — это амин, присутствующий в различных продуктах питания, включая сыр. На данном рисунке показано, как высокая концентрация тирамина в пище (40 мг, показано здесь в виде сыра) приводит к увеличению высвобождения норадреналина (1). Тем не менее в нормальных условиях фермент моноаминоксидаза А (МАО-А) легко разрушает избыток норадреналина, который высвобождается за счет влияния тирамина (2), что предохраняет от нежелательных последствий, в том числе от сужения сосудов или повышения артериального давления

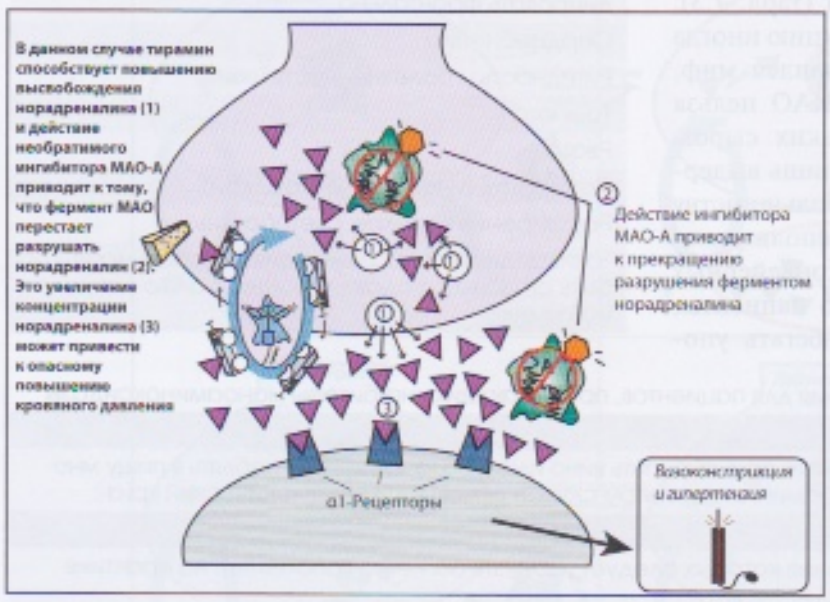


Рис. 7.55. Ингибирование моноаминоксидазы А (МАО-А) и тирамин. В данном случае тирамин способствует высвобождению норадреналина, аналогично тому, что было показано на рис. 7.54 (1). Однако на этот раз МАО-А заблокирована необратимым ингибитором МАО-А. Это приводит к тому, что МАО-А прекращает разрушать норадреналин (2). Как показано на рис. 7.51, ингибирование МАО-А само по себе приводит к накоплению норадреналина. Когда ингибирование МАО-А происходит в присутствии тирамина, такое сочетание может привести к очень высокому накоплению норадреналина (3). Такое высокое накопление норадреналина может привести к чрезмерной стимуляции постсинаптических адренергических рецепторов (3) и, соответственно, к опасной вазоконстрикции и повышению кровяного давления

Существуют два ИМАО, не требующие никаких ограничений в питании. В низких дозах, принимаемых перорально, селегилин является селективным ингибитором МАО-В. Пероральный прием низких доз селегилина не накладывает никаких ограничений в питании. Однако при этом в головном мозге не происходит ингибирования МАО-А, следовательно, не будет и антидепрессивного эффекта. В высоких дозах, принимаемых перорально, селегилин ингибирует МАО-А и, следовательно, обладает антидепрессивным действием. Однако применение таких доз требует соблюдения диетических ограничений в отношении продуктов, содержащих тирамин. При этом поступление селегилина через трансдермальный пластырь позволяет ингибировать как МАО-А, так и МАО-В в головном мозге, в то время как ингибирование МАО-А в кишечнике удается в значительной степени миновать (рис. 7.56). Таким образом, трансдермальный путь доставки подобен внутривенному введению без иглы, поскольку доставка лекарственного средства осуществляется непосредственно в системный кровоток, позволяя действующему веществу попадать в мозг в высоких дозах и избегая эффекта первого прохождения через печень (см. рис. 7.56). К тому моменту, когда препарат попадет в кишечник и печень,

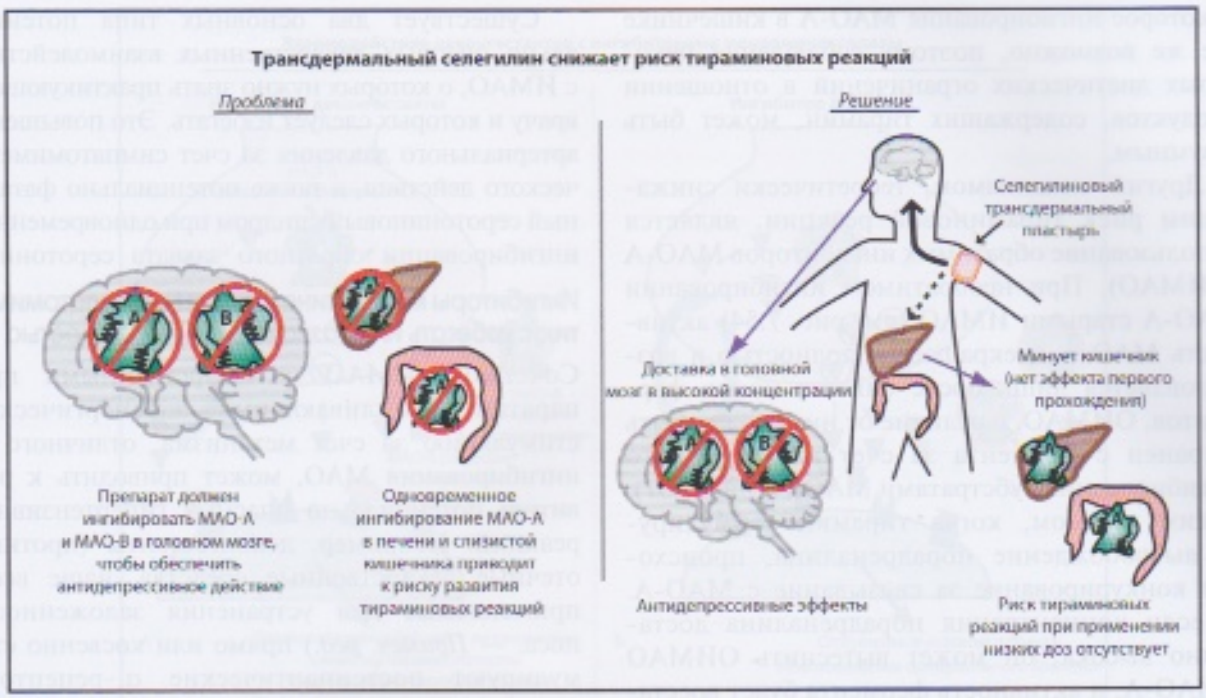


Рис. 7.56. Трансдермальный селегилин. Селективный ингибитор моноаминоксидазы В (МАО-В) селегилин обладает антидепрессивным эффектом лишь при введении высоких доз, при которых осуществляется также ингибирование моноаминоксидазы А (МАО-А); однако при пероральном приеме таких доз данный препарат может также приводить к развитию тираминовой реакции. Каким образом можно добиться одновременного ингибирования МАО-А и МАО-В в головном мозге, чтобы обеспечить антидепрессивный эффект, но при этом избежать ингибирования МАО-А в кишечнике, чтобы избежать тираминовых реакций? Трансдермальное применение селегилина обеспечивает доставку лекарственного препарата непосредственно в системный кровоток, что позволяет ему попадать в головной мозг в высоких дозах и реализовывать антидепрессивный эффект. При этом удается избежать эффекта первого прохождения через печень и снизить риск тираминовой реакции

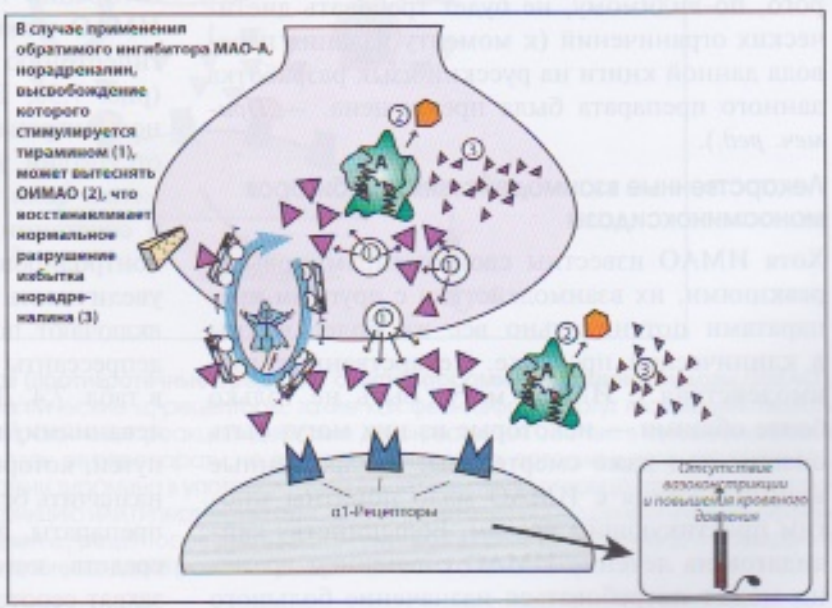


Рис. 7.57. Обратимое ингибирование моноаминоксидазы А (МАО-А). Данный рисунок демонстрирует сочетанное действие ингибитора МАО-А и тирамина. В данном случае ингибитор МАО-А является обратимым ингибитором (обратимый ингибитор МАО-А, или ОИМАО). Накопление норадреналина, высвобождение которого стимулируется тирамином (1), может привести к вытеснению ОИМАО (2), что восстанавливает нормальное разрушение избытка норадреналина (3)

его концентрация будет значительно ниже, что приведет к ингибированию лишь МАО-В в этих тканях. Этот эффект довольно выраженный и селективный при приеме малых доз трансдермального селегилина, таким образом, диетические ограничения в отношении продуктов, содержащих тирамин, не нужны. При применении высоких доз трансдермального селегилина

некоторое ингибирование МАО-А в кишечнике все же возможно, поэтому соблюдение некоторых диетических ограничений в отношении продуктов, содержащих тирамин, может быть разумным.

Другим механизмом, теоретически снижающим риск тираминовой реакции, является использование обратимых ингибиторов МАО-А (ОИМАО). При необратимом ингибировании МАО-А старыми ИМАО (см. рис. 7.54) активность МАО-А прекращается полностью и возобновляется лишь после синтеза новых ферментов. ОИМАО, в отличие от них, может быть устранен с фермента за счет конкурентного ингибирования субстратами МАО-А (рис. 7.57). Таким образом, когда тирамин стимулирует высвобождение норадреналина, происходит конкурирование за связывание с МАО-А. И если концентрация норадреналина достаточно высока, он может вытеснить ОИМАО с МАО-А, и активность фермента будет восстановлена, что позволит избытку норадреналина нормально разрушаться и тем самым снизит риск тираминовой реакции (см. рис. 7.57). Тем не менее в отношении ОИМАО моклобемида до сих пор сохраняется предупреждение о диетических ограничениях, подобно необратимым ИМАО. Новым ОИМАО, проходящим последние фазы клинических испытаний, является препарат TriRima (CX157), применение которого, по-видимому, не будет требовать диетических ограничений (к моменту издания перевода данной книги на русский язык разработка данного препарата была прекращена. — *Примеч. ред.*).

Лекарственные взаимодействия ингибиторов моноаминоксидазы

Хотя ИМАО известны своими тираминовыми реакциями, их взаимодействия с другими препаратами потенциально все же более важны в клинической практике. Лекарственные взаимодействия с ИМАО могут быть не только более общими — некоторые из них могут быть опасны или даже смертельны. Лекарственные взаимодействия с ИМАО мало понятны многим практикующим врачам. Большинству кандидатов на лечение ИМАО с течением времени может потребоваться назначение большого количества других лекарственных препаратов. Речь идет, в том числе, о лечении кашля, простуды, боли. Это может остановить специалистов от назначения ИМАО, если они не знают, какие препараты можно назначить дополнительно, а каких следует избегать.

Существует два основных типа потенциально опасных лекарственных взаимодействий с ИМАО, о которых нужно знать практикующему врачу и которых следует избегать. Это повышение артериального давления за счет симпатомиметического действия, а также потенциально фатальный серотониновый синдром при одновременном ингибировании обратного захвата серотонина.

Ингибиторы моноаминоксидазы и симпатомиметики: избегать или назначать с осторожностью

Сочетание ИМАО с лекарственными препаратами, усиливающими адренергическую стимуляцию за счет механизма, отличного от ингибирования МАО, может приводить к развитию потенциально опасных гипертензивных реакций. Например, деконгестанты (противоотечные лекарственные средства, чаще всего применяемые для устранения заложенности носа. — *Примеч. ред.*) прямо или косвенно стимулируют постсинаптические α_1-рецепторы (рис. 7.58, А). Это сужает носовые кровеносные сосуды, но обычно не приводит к повышению артериального давления в случае приема терапевтических доз в режиме монотерапии. ИМАО увеличивают концентрацию норадреналина, но само по себе это обычно не приводит к повышению артериального давления (рис. 7.58, Б). Тем не менее прямой стимуляции α_1-рецепторов деконгестантом в сочетании с повышением концентрации норадреналина в связи с приемом ИМАО может быть достаточно, чтобы вызвать гипертонию или даже гипертонический криз (рис. 7.58, В). Это менее вероятно при местном/интраназальном применении, а также при отсутствии уязвимости к гипертензии. Тем не менее если пациент принимает деконгестант в сочетании с ИМАО, его состояние следует контролировать. Другие препараты, способные увеличивать норадренергическую активность, включают психостимуляторы, некоторые антидепрессанты и другие средства, перечисленные в табл. 7.4. Для пациентов с простудными заболеваниями/инфекциями верхних дыхательных путей, которые принимают ИМАО, лучше всего назначить безопасные для них антигистаминные препараты, за исключением тех лекарственных средств, которые также ингибируют обратный захват серотонина (например, бромфенирамин[P] и хлорфенирамин[P]) (см. табл. 7.4). Препараты против кашля с отхаркивающими лекарственными средствами, а также кодеин безопасны, но лучше избегать назначения декстрометорфана, являющегося слабым ингибитором обратного захвата серотонина.

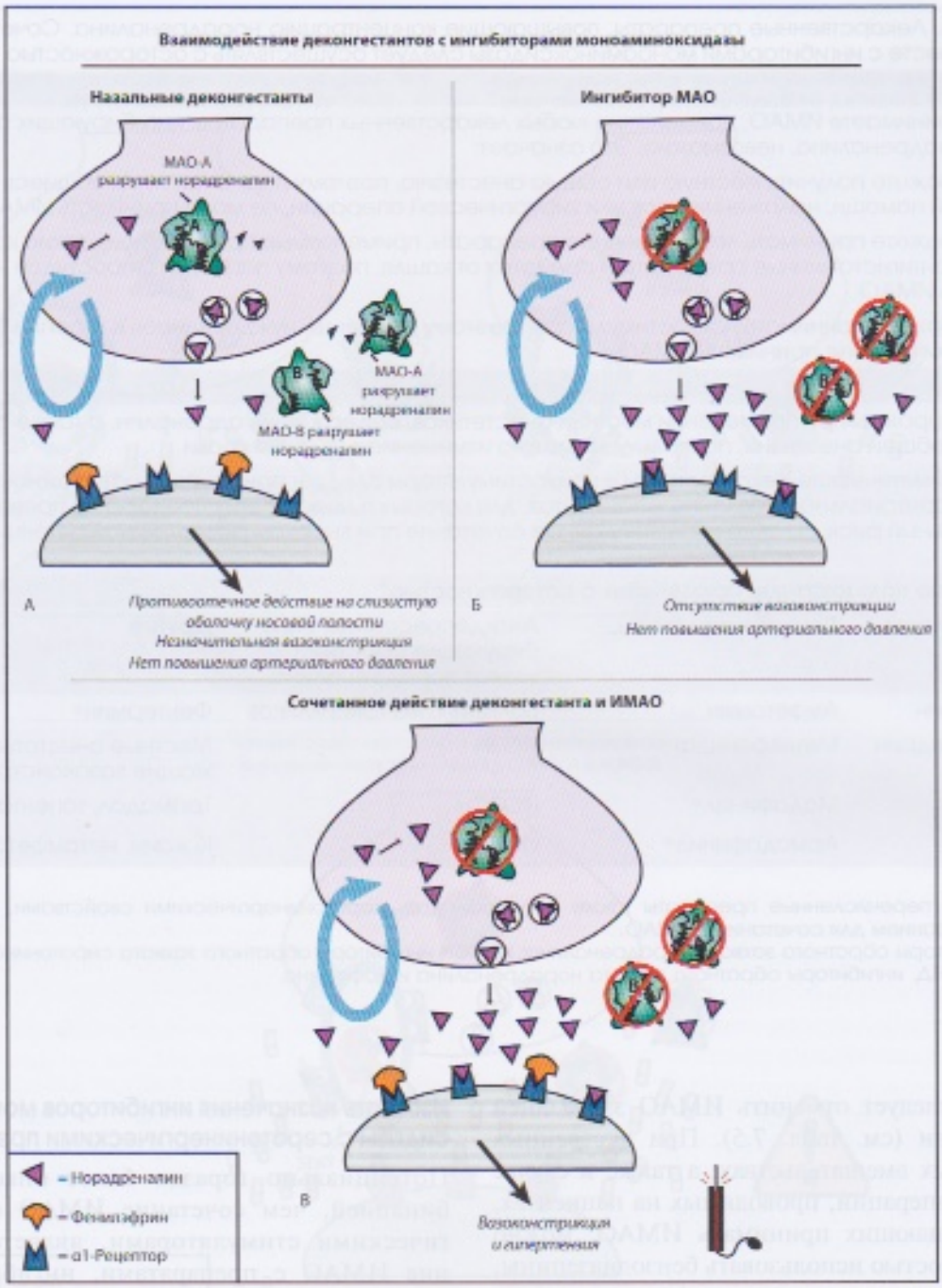


Рис. 7.58. Взаимодействие деконгестантов (противоотечные средства) с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО). Деконгестанты, стимулирующие постсинаптические α_1-рецепторы, такие как фенилэфрин, могут взаимодействовать с ИМАО, что увеличивает риск развития тираминовых реакций. Действие деконгестантов состоит в сужении носовых кровеносных сосудов. В применяемых дозах эти препараты не вызывают повышения артериального давления (А). Отдельно назначенный ИМАО (при отсутствии тирамина в употребляемой пище) увеличивает концентрацию норадреналина, но обычно не вызывает вазоконстрикцию или гипертензию (Б). Однако сочетания норадренергических эффектов ингибиторов МАО с прямой стимуляцией α_1-рецепторов деконгестантами может быть достаточно для повышения артериального давления и даже развития гипертонического криза (В)

Взаимодействия ингибиторов моноаминоксидазы с анестетиками

Как общая анестезия, так и местные анестетики, содержащие в своем составе адреналин, могут вызывать изменения артериального давления (см. табл. 7.4). Таким образом, для пациента, принимающего ИМАО и нуждающегося в местной анестезии, следует выбрать препарат, не содержащий сосудосуживающих компонентов (табл. 7.5). При плановых оперативных вмеша-

Таблица 7.4. Лекарственные препараты, повышающие концентрацию норадреналина. Сочетанное применение вместе с ингибиторами моноаминоксидазы следует осуществлять с осторожностью

Миф			
Если Вы принимаете ИМАО, применение любых лекарственных препаратов, ингибирующих обратный захват норадреналина, невозможно. Это означает: (1) Вы не можете получить местную или общую анестезию, поэтому пациенты, нуждающиеся в стоматологической помощи, наложении швов или хирургической операции, не могут принимать ИМАО (2) Вы не можете принимать лекарственные препараты, применяемые при простуде, такие как деконгестанты, антигистаминные препараты и средства от кашля, поэтому пациенты с простудой не могут принимать ИМАО (3) Вы не можете принимать психостимуляторы, поэтому пациенты, нуждающиеся в терапии психостимуляторами не могут принимать ИМАО			
Правда			
Будьте осторожны при применении местных анестетиков, содержащих адреналин, а также с использованием общей анестезии, поскольку возможно изменение давления крови Симпатомиметические деконгестанты и психостимуляторы следует применять с осторожностью, контролируя артериальное давление у пациентов, для которых польза от этих препаратов превышает потенциальный риск, а также избегать данное сочетание при высоком риске/низкой потенциальной пользе			
Руководство пользователя: применяйте с осторожностью*			
Деконгестанты	**Психостимуляторы**	**Антидепрессанты, ингибирующие обратный захват норадреналина**	**Другие**
Фенилэфрин	Амфетамин	Большинство трициклики	Фентермин℞
Псевдоэфедрин	Метилфенидат℞	ИОЗН	Местные анестетики, содержащие вазоконстрикторы
	Модафинил℞	ИОЗСН	Трамадол, тапентадол
	Армодафинил℞	ИОЗНД	Кокаин, метамфетамин℞

* Некоторые перечисленные препараты также могут обладать серотонинергическими свойствами, что является противопоказанием для сочетания с ИМАО.
ИОЗН ингибиторы обратного захвата норадреналина; ИОЗСН ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ИОЗНД, ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина.

тельствах следует отменить ИМАО за 10 дней до операции (см. табл. 7.5). При экстренных оперативных вмешательствах, а также в случае плановых операций, проводимых на пациентах, не прекращающих принимать ИМАО, можно с осторожностью использовать бензодиазепины, мивакурий, рапакуроний℞, морфин или кодеин (см. табл. 7.5).

Таблица 7.5. Руководство пользователя по применению анестетиков

Местная анестезия	**Плановая хирургия**	**Экстренная или плановая хирургия, в случае продолжения приема пациентом ИМАО**
Выбирайте препарат, не содержащий вазоконстрикторов	Отмените ИМАО за 10 дней до планируемой операции	С осторожностью применяйте бензодиазепины, мивакурий, рапакуроний℞, морфин или кодеин

Избегать назначения ингибиторов моноаминоксидазы с серотонинергическими препаратами

Потенциально гораздо более опасной комбинацией, чем сочетание ИМАО с адренергическими стимуляторами, является сочетание ИМАО с препаратами, ингибирующими обратный захват серотонина. Ингибирование серотониновых транспортёров (SERT) приводит к повышению синаптической доступности серотонина (рис. 7.59, А), аналогично тому, что происходит при ингибировании МАО-А (рис. 7.59, Б). Однако сочетание этих двух механизмов может привести к чрезмерной стимуляции постсинаптических серотониновых рецепторов, которая потенциально может вызывать фатальный *серотониновый синдром* или *серотониновую токсичность* (рис. 7.59, В). Общие клинические признаки серотониновой токсичности могут варьироваться от мигре-

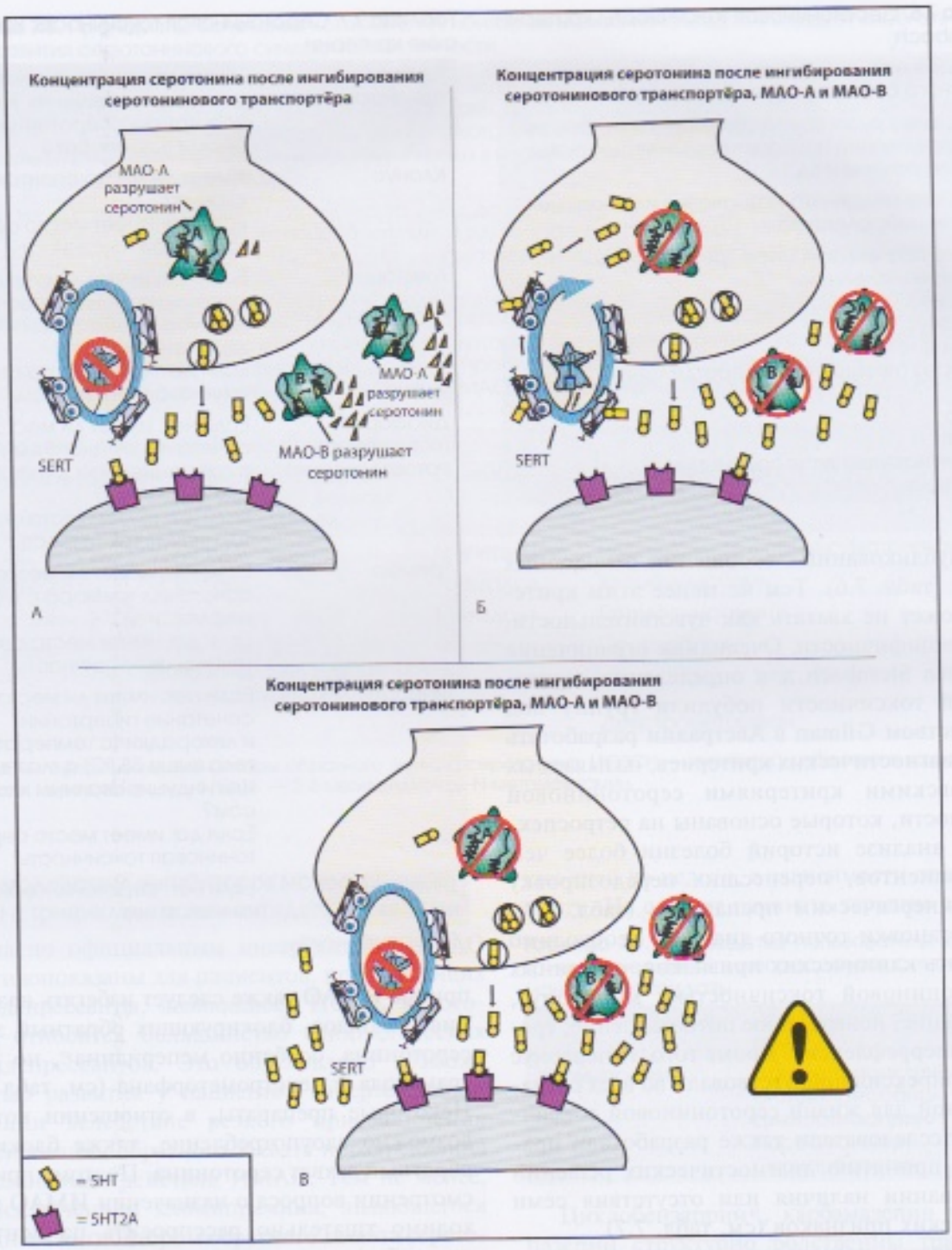


Рис. 7.59. Взаимодействие ингибиторов обратного захвата серотонина с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО). Ингибирование серотониновых транспортёров (SERT) приводит к повышению синаптической концентрации серотонина (А). Ингибирование МАО также приводит к повышению концентрации серотонина (Б). Сочетание этих двух механизмов может привести к чрезмерной стимуляции постсинаптических серотониновых рецепторов, что может привести к развитию гипертермии, судорог, комы, сердечно-сосудистого коллапса или даже к смерти (В)

ни, миоклонии, ажитации и растерянности в легких случаях, до гипертермии, судорог, комы, сердечно-сосудистой недостаточности, необратимого повреждения головного мозга вследствие гипертермии и даже смерти в тяжелых случаях. Критерии ранней диагностики серотониновой токсичности (синдрома) были разработаны Sternbach и основывались на апа-

Таблица 7.6. Серотониновая токсичность: критерии по Sternbach

Недавнее назначение или повышение дозы известного серотонинергического препарата
Отсутствие других возможных причин (инфекция, злоупотребление психоактивными веществами, синдром отмены и т.д.)
Отсутствие недавнего назначения или повышения дозы нейролептика
Наличие по меньшей мере трех признаков из нижеперечисленных: Ажитация Миоклонус Гиперрефлексия Диафорез (повышенное потоотделение) Озноб Тремор Диарея Атаксия/нарушения координации Лихорадка

Таблица 7.7. Серотониновая токсичность: хантеровские критерии

Клинические признаки	Правила принятия диагностического решения в случае приема серотонинергического препарата
Клонус	Имеет ли место спонтанный клонус? Если да: имеет место серотониновая токсичность
Ажитация	Если нет: имеет ли место сочетание индуцированного клонуса с ажитацией или диафорезом? Если да: имеет место серотониновая токсичность
Диафорез (повышенное потоотделение)	Если нет: имеет ли место сочетание глазного клонуса с ажитацией или диафорезом? Если да: имеет место серотониновая токсичность
Тремор	Если нет: имеет ли место сочетание тремора с гиперрефлексией? Если да: имеет место серотониновая токсичность
Гиперрефлексия	Если нет: имеет ли место сочетание гипертонии и лихорадки (с температурой тела выше 38 °С) с глазным или индуцированным клонусом? Если да: имеет место серотониновая токсичность
Гипертония	Если нет: серотониновой токсичности нет
Гиперпирексия	

лизе опубликованных сообщений о подобных случаях (табл. 7.6). Тем не менее этим критериям может не хватать как чувствительности, так и специфичности. Очевидные ограничения критериев Sternbach для определения серотониновой токсичности побудили группу под руководством Gilman в Австралии разработать набор диагностических критериев, называемых хантеровскими критериями серотониновой токсичности, которые основаны на ретроспективном анализе историй болезни более чем 2200 пациентов, перенесших передозировку серотонинергическим препаратом (табл. 7.7). Для постановки точного диагноза необходимо всего пять клинических признаков, связанных с серотониновой токсичностью: миоклонус, возбуждение, повышенное потоотделение, тремор и гиперрефлексия. Кроме того, гипертонус и гиперпирексия присутствовали во всех случаях опасной для жизни серотониновой токсичности. Исследователи также разработали правила по принятию диагностических решений на основании наличия или отсутствия семи клинических признаков (см. табл. 7.7).

Препараты, применения которых в сочетании с ИМАО следует избегать с целью предотвращения серотониновой токсичности, перечислены в табл. 7.8. Суть состоит в том, что нельзя сочетать препараты, являющиеся мощными ингибиторами обратного захвата серотонина с лекарственными препаратами, вызывающими в принимаемых дозах значительное ингибирование МАО. Это касается любого СИОЗС, любого ИОЗСН, а также трициклического антидепрессанта кломипрамина. При приеме ИМАО также следует избегать назначения опиоидов, блокирующих обратный захват серотонина, особенно меперидина[F], но также трамадола и декстрометорфана (см. табл. 7.8). Некоторые препараты, в отношении которых возможно злоупотребление, также блокируют обратный захват серотонина. Поэтому при рассмотрении вопроса о назначении ИМАО необходимо тщательно расспросить пациента об употреблении таких веществ и злоупотреблении ими (см. табл. 7.8). Принято считать, что частичный агонизм лития в отношении серотониновых $5HT_{1A}$-рецепторов или его просеротонинергическое действие также может способствовать развитию серотонинового синдрома при его сочетании с ИМАО. Однако данные механизмы не являются реальными противопоказаниями, поэтому препараты лития в сочетании с ИМАО могут с осторожностью назначаться специалистами.

Таблица 7.8. Препараты, сочетания которых с ингибитором моноаминоксидазы следует избегать из-за риска развития серотонинового синдрома/токсичности

Миф			
Вы не можете принимать лекарственные препараты, блокирующие обратный захват серотонина, что означает, что Вам нельзя принимать никакие психотропные препараты. Поскольку все пациенты, нуждающиеся в назначении ИМАО, нуждаются также в назначении других лекарственных препаратов, никто не может принимать ИМАО			
У Вас ничего не выйдет еще и потому, что за 2 нед до начала приема ИМАО следует прервать лечение всеми другими лекарственными препаратами. А для обратного перехода с ИМАО на терапию другими психотропными препаратами следует выдержать еще одну 2-недельную паузу без приема медикаментов. Это неприемлемый риск и неудобства			
Правда			
Избегать следует приема лишь тех препаратов, которые блокируют обратный захват серотонина. Существует множество вариантов преодоления проблемы совместного применения ингибиторов обратного захвата серотонина с ингибиторами МАО, а также множество вариантов аугментации ИМАО			
Руководство пользователя: не применяйте			
Антидепрессанты	**Вещества, в отношении которых возможно злоупотребление**	**Опиоиды**	**Другие вещества**
СИОЗС	MDMA (экстази)	Меперидин®	Неподкожные формы суматриптана
ИОЗСН	Кокаин	Трамадол	Хлорфенирамин®
Клопрамин	Метамфетамин®	Метадон®	Бромфенирамин®
Зверобой	Высокие дозы амфетамина и инъекционный амфетамин	Фентанил	Прокарбазин?
			Декстрометорфан

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ИОЗСН — ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; MDMA — 3,4-метилендиокси-N-метамфетамин.

Взаимодействия ингибиторов моноаминоксидазы с трициклическими антидепрессантами

Согласно официальным инструкциям, ИМАО противопоказаны для пациентов, принимающих антидепрессанты, являющиеся ИОЗН, к которым относится большинство трициклических антидепрессантов. Это обусловлено возможностью развития у пациентов гипертензивной реакции вследствие резкого присоединения блокирования обратного захвата норадреналина к механизмам действия ИМАО. Тем не менее, за исключением кломипрамина, являющегося мощным ингибитором обратного захвата серотонина, другие трициклические антидепрессанты могут с осторожностью назначаться в сочетании с ИМАО для лечения пациентов с выраженной резистентностью к терапии под тщательным контролем со стороны специалистов (табл. 7.9). Если выбирают подобную терапевтическую тактику, прием ИМАО следует начинать одновременно с приемом трициклического антидепрессанта (оба в низких дозах) после надлежащего периода выведения предыдущих лекарственных средств. Затем следует поочередно увеличивать дозы этих препаратов с интервалом от нескольких дней до недели, в зависимости от переносимости. Не следует начинать терапию с ИМАО.

Таблица 7.9. Руководство пользователя: сочетание трициклических антидепрессантов с ингибиторами моноаминоксидазы

Противопоказано	**Применять с осторожностью**
Кломипрамин	Другие трициклические антидепрессанты Циклобензаприн® Карбамазепин Окскарбазепин

Циклобензаприн®, карбамазепин и окскарбазепин структурно родственны трициклическим антидепрессантам, поэтому существует мнение, что данные препараты не могут сочетаться с ИМАО. Тем не менее эти вещества не блокируют обратный захват серотонина или норадреналина и, соответственно, могут применяться с осторожностью (см. табл. 7.9).

Взаимодействия ингибиторов моноаминоксидазы с опиоидами

Вопреки распространенному мнению, никакого опасного фармакологического взаимодействия между механизмами ИМАО и опиоидов нет.

Таблица 7.10. Сочетание ингибиторов моноаминоксидазы с обезболивающими лекарственными средствами

Миф				
Если Вы принимаете ИМАО, Вы не можете принимать обезболивающие препараты. Это означает, что принимать ИМАО не могут пациенты с вывихами, мышечной болью, при удалении зубов или при хирургических операциях, поскольку при приеме данных препаратов следует избегать назначения всех опиоидных и неопиоидных обезболивающих средств				
Правда				
Есть несколько препаратов, назначения которых следует избегать (их легко запомнить), на практике это не является проблемой				
Руководство пользователя				
Совместное применение с ИМАО				
Все должно быть нормально	**Применять с осторожностью**	**Иногда могут назначаться специалистами**	**Не рекомендуется**	**Строго запрещено**
Парацетамол (Ацетаминофен®)	Бупренорфин	Гидроморфон℞	Фентанил	Меперидин℞
Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)	Бутофанол	Морфин	Метадон℞	
Нестероидные противовоспалительные средства	Кодеин	Оксикодон	Тапентадол	
	Гидрокодон℞	Оксиморфон℞	Трамадол	
	Налбуфин			
	Пентазоцин			

Причина избегания назначения определенных опиоидов состоит в том, что некоторые препараты (особенно меперидин℞ и, возможно, метадон℞ и трамадол), обладают сопутствующим эффектом ингибирования обратного захвата серотонина, в то время как другой препарат (тапентадол) способен ингибировать обратный захват норадреналина (табл. 7.10). Безопасными для совместного приема с ИМАО являются те анальгетики (включая опиоиды), которые не обладают свойством ингибирования обратного захвата серотонина, например, ацетилсалициловая кислота (Аспирин®), парацетамол (Апетаминофен®®), нестероидные противовоспалительные препараты, кодеин, гидрокодон℞ и некоторые другие (см. табл. 7.10).

Переход на терапию ингибиторами моноаминоксидазы, замена ингибиторов моноаминоксидазы на другие лекарственные средства, препараты, используемые во время осуществления переходов

Вследствие риска серотониновой токсичности перед началом приема ИМАО необходимо полностью вывести серотонинергический препарат из организма (рис. 7.60). Перед началом приема ИМАО необходимо выдержать паузу, продолжительностью как минимум в 5 периодов полувыведения принимаемого ранее серотонинергического лекарственного препарата. В случае большинства препаратов это будет означать, что ожидание составит 5–7 дней. Заметным исключением является флуоксетин, после прекращения приема которого нужно ждать в течение 5 нед вследствие длительного периода полувыведения как самого препарата, так и его активного метаболита норфлуоксетина.

При переходе в противоположном направлении — от терапии ИМАО к ингибиторам обратного захвата серотонина, до момента начала приема серотонинергического препарата следует ждать по меньшей мере 14 дней после прекращения приема ИМАО, чтобы дать возможность регенерироваться достаточному количеству фермента МАО (рис. 7.61).

Поскольку при переходе на терапию ИМАО или при замене ИМАО на другие лекарственные средства следует выдержать паузу в приеме антидепрессантов, клиницисты могут быть обеспокоены проблемой контроля симптомов в течение этого периода времени. Существует множество вариантов выбора лекарственных препаратов в зависимости от ситуации конкретного пациента. К возможным вариантам относятся бензодиазепины, седативные снотворные Z-препараты (например, золпидем, эсзопиклон℞, залеплон),

Рис. 7.60. Переход с серотонинергического лекарственного препарата на ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО). В связи с риском серотониновой токсичности перед началом приема ингибитора моноаминоксидазы необходимо полностью вывести из организма серотонинергический препарат. Необходимо, чтобы перед началом приема ингибитора моноаминоксидазы прошло по меньшей мере 5 периодов полувыведения серотонинергического препарата после окончания приема последнего. В случае большинства лекарственных препаратов это означает ожидание в течение 5–7 дней; заметным исключением является флуоксетин, после окончания приема которого следует ждать 5 нед вследствие длительного периода полувыведения данного препарата

Рис. 7.61. Переход с ингибитора моноаминоксидазы (ИМАО) на серотонинергический лекарственный препарат. Если речь идет о переходе с ингибитора моноаминоксидазы на ингибитор обратного захвата серотонина, следует выждать по меньшей мере 14 дней после прекращения приема ингибитора моноаминоксидазы, прежде чем начать прием серотонинергического препарата

тразодон, ламотриджин, вальпроаты, несколько других антиконвульсантов, психостимуляторов и атипичных антипсихотиков (табл. 7.11). В частности, хотя тразодон и обладает механизмом ингибирования обратного захвата серотонина в антидепрессивных дозах (то есть 150 мг или выше), это свойство клинически не значимо при применении низких доз, используемых для лечения бессонницы во время перехода на терапию ИМАО или замены ИМАО на другие лекарственные средства. Атипичный антипсихотик зипрасидон также обладает механизмом ингибирования обратного захвата серотонина, и его назначения в подобных случаях, по-видимому, лучше избегать.

Таблица 7.11. Руководство пользователя: преодоление ограничений по сочетанию ингибиторов моноаминоксидазы с другими лекарственными препаратами

Применяйте эти препараты с осторожностью и тщательно мониторируйте состояние пациентов в период ожидания начала приема ИМАО либо при прекращении приема ИМАО
Бензодиазепины
Снотворные Z-препараты
Тразодон
Ламотриджин
Вальпроаты
Габапентин, прегабалин, топирамат, карбамазепин, окскарбазепин
Психостимуляторы
Атипичные антипсихотики

Подводя итоги относительно ингибиторов моноаминоксидазы

ИМАО не следует сбрасывать со счетов, поскольку препараты данной группы представляют ценный вариант лечения резистентной к терапии депрессии и некоторых резистентных к терапии тревожных расстройств, таких как паническое расстройство и социальное тревожное расстройство. Хотя применение ИМАО требует контроля в отношении диеты, данные ограничения не столь широки, как думают многие. Аналогичная ситуация и с лекарственными взаимодействиями — их важно тщательно продумывать, а сочетанное применение препаратов должно строго контролироваться, есть некоторые ошибочные убеждения о количестве фармакологических механизмов, которые необходимо избегать. Вооруженные знанием о терапевтических свойствах ИМАО, связанных с их приемом диетических ограничениях, а также о механизмах их взаимодействия с другими препаратами, врачи получают дополнительное терапевтическое средство борьбы с резистентными к лечению депрессией и тревогой.

Классические антидепрессанты: трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (табл. 7.12; рис. 7.62) были названы так потому, что их химическая структура содержит три кольца. Трициклические антидепрессанты были синтезированы примерно в то же время, что и другие молекулы с тремя кольцами, обладавшие транквилизирующим эффектом при назначении пациентам с шизофренией (имеются в виду ранние антипсихотические препараты, такие как хлорпромазин). При проведении дальнейших исследований с целью оценки антипсихотических свойств данные препараты разочаровали специалистов. Однако в ходе исследований, проводимых на пациентах с шизофренией, были обнаружены антидепрессивные свойства данных препаратов. Спустя длительное время после выявления у этих препаратов антидепрессивных свойств было обнаружено, что трициклические антидепрессанты блокируют насосы обратного захвата норадреналина (то есть норадреналиновые транспортёры, NET), либо не только последние, но еще и насосы обратного захвата серотонина (то есть серотониновые транспортёры, SERT) (рис. 7.62–7.64). Некоторые трициклические антидепрессанты обладают равной или более выраженной способностью ингибировать серотониновые транспортёры (например, кломипрамин; см. рис. 7.62, А); другие явля-

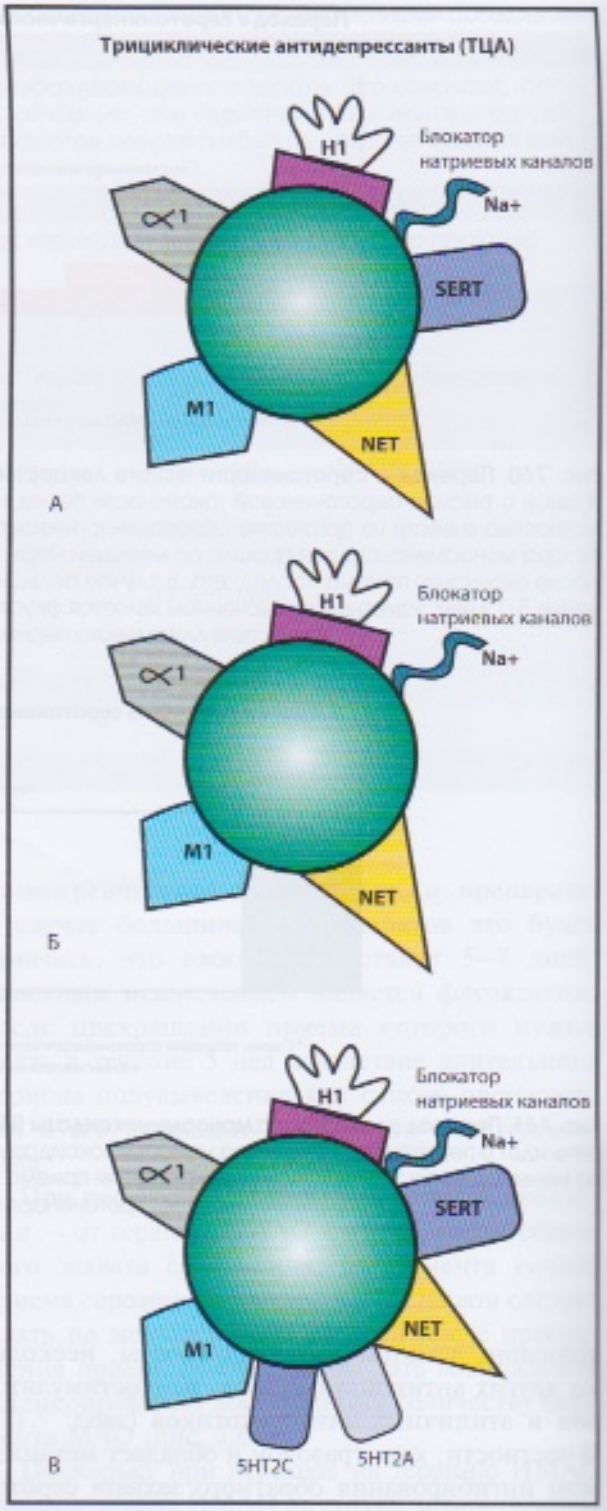


Рис. 7.62. Изображения трициклических антидепрессантов. Все трициклические антидепрессанты блокируют обратный захват норадреналина и являются антагонистами гистаминовых H_1-рецепторов, адренергических α_1-рецепторов и мускариновых холинергических рецепторов; они также блокируют потенциал-зависимые натриевые каналы (А, Б и В). Некоторые трициклические антидепрессанты являются также мощными ингибиторами насоса обратного захвата серотонина (А), а некоторые из них, помимо этого, могут быть антагонистами серотониновых $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов (В)

Рис. 7.63. Терапевтические эффекты трициклических антидепрессантов, часть 1. На этом рисунке показано, как часть молекулы трициклических антидепрессантов, ингибирующая обратный захват серотонина, связывается с серотониновым транспортёром (SERT) и блокирует его, обеспечивая тем самым антидепрессивный эффект

Рис. 7.64. Терапевтические эффекты трициклических антидепрессантов, часть 2. На этом рисунке показано, как часть молекулы трициклических антидепрессантов, ингибирующая обратный захват норадреналина, связывается с норадреналиновым транспортёром (NET) и блокирует его, обеспечивая тем самым антидепрессивный эффект. Фармакологические свойства трициклических антидепрессантов, обеспечивающие ингибирование обратного захвата серотонина (рис. 7.63) и норадреналина, способствуют развитию антидепрессивного эффекта

Таблица 7.12. Некоторые трициклические антидепрессанты, применяемые в настоящее время

Международное непатентованное название	Торговые названия
Кломипрамин	Анафранил
Имипрамин	Тофранил®
Амитриптилин	Элавил®, Эндеп®, Триптизол®, Лороксил®
Нортриптилин	Памелор®, Эндеп®, Авентил®
Протриптилин®	Вивактил®
Мапротилин	Людиомил
Амоксапин®	Асендин®
Доксепин	Синекван®, Адапин®
Дезипрамин	Норпрамин®, Пертофран®
Тримипрамин	Сурмонтил®
Дотиепин®	Протиаден®
Лофепамин	Депримил, Гаманил
Тианептин	Коаксил, Стаблон®

ются более селективными в отношении ингибирования норадреналиновых транспортёров (например, дезипрамин, мапротилин, нортриптилин, протриптилин®; см. рис. 7.62, Б). Однако большинство из них в определенной степени блокируют обратный захват как серотонина, так и норадреналина. Помимо этого некоторые трициклические антидепрессанты обладают антагонистическими свойствами в отношении $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов, что вносит вклад в их терапевтический профиль (рис. 7.65, 7.66; см. рис. 7.62, В).

Ограничения применения трициклических антидепрессантов никогда не были связаны с их эффективностью — это достаточно эффективные лекарственные средства. Проблема препаратов этого класса состоит в том, что все они обладают по меньшей мере четырьмя другими нежелательными фармакологическими эффектами, представленными на рис. 7.62. Речь идет о блокировании мускариновых холинергических рецепторов,

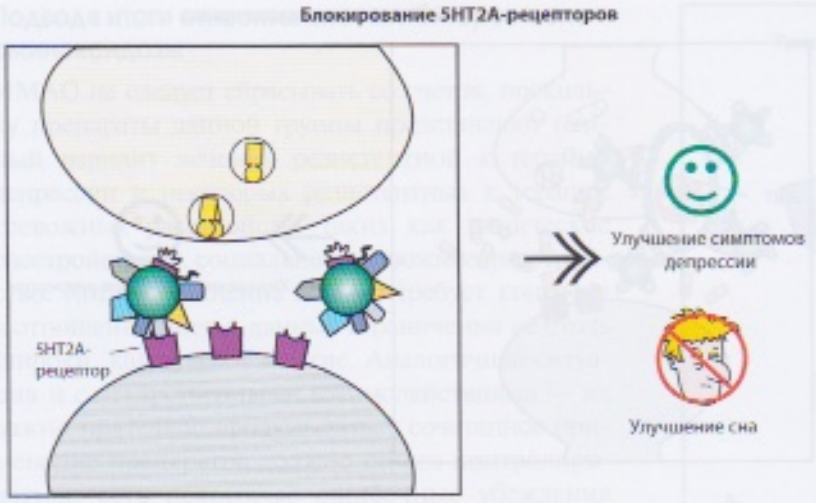


Рис. 7.65. Терапевтические эффекты трициклических антидепрессантов, часть 3. На этом рисунке показано, как часть молекулы трициклических антидепрессантов, отвечающая за взаимодействие с серотониновыми $5HT_{2A}$-рецепторами, связывается с последними и блокирует их, обеспечивая тем самым антидепрессивный эффект, а также потенциально улучшая сон

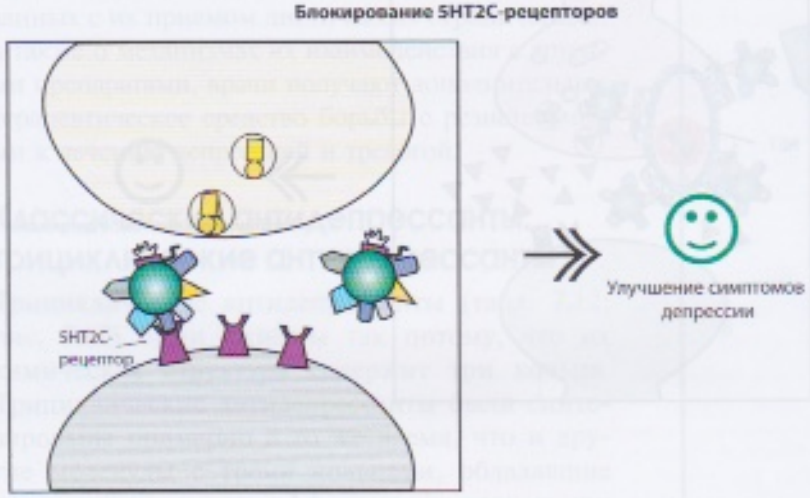


Рис. 7.66. Терапевтические эффекты трициклических антидепрессантов, часть 4. На этом рисунке показано, как часть молекулы трициклических антидепрессантов, отвечающая за взаимодействие с серотониновыми $5HT_{2C}$-рецепторами, связывается с последними и блокирует их, обеспечивая тем самым антидепрессивный эффект

гистаминовых H_1-рецепторов, адренергических α_1-рецепторов и ПЗНК (рис. 7.67–7.70).

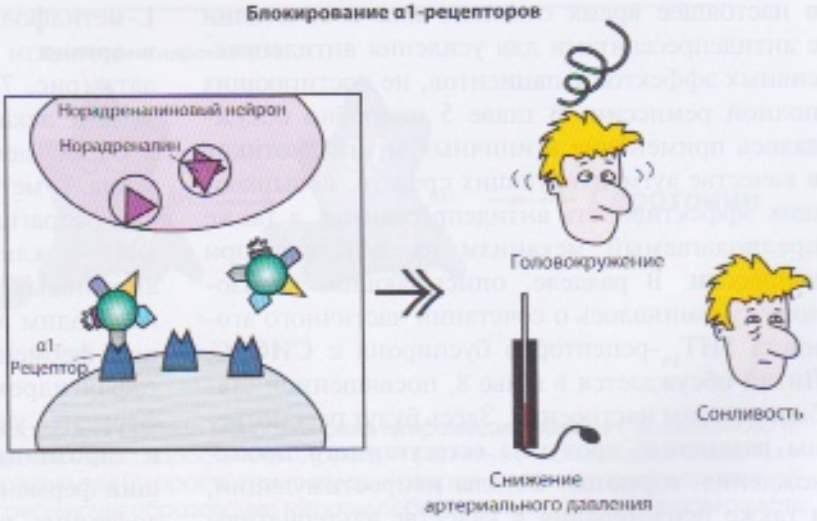
Блокирование гистаминовых H_1-рецепторов, называемое также антигистаминным действием, вызывает седацию и может приводить к увеличению массы тела (см. рис. 7.67). Блокирование холинергических мускариновых M_1-рецепторов, называемое также антихолинергическим действием, вызывает сухость во рту, нечеткость зрения, задержку мочи и запоры (см. рис. 7.68). Блокирование адренергических α_1-рецепторов вызывает ортостатическую гипотензию и головокружение (см. рис. 7.69). Трициклические антидепрессанты также слабо ингибируют ПЗНК в сердце и головном мозге. При передозировке такое действие может стать причиной комы и судорог (вследствие центрального воздействия на нервную систему), а также нарушений сердечного ритма, остановки сердца и смерти (вследствие периферического воздействия на сердце) (см. рис. 7.70).

Трициклические антидепрессанты обладают не только антидепрессивными эффектами. Так, один из препаратов данной группы (кломипрамин) эффективен при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), многие препараты данной группы обладают выраженным противотревожным (антипаническим) эффектом при назначении антидепрессивных доз, а также могут быть эффективны при лечении нейропатической и боли в пояснице при приеме малых доз. Из-за их побочных эффектов и возможной смерти при передозировке трициклические антидепрессанты относят к группе лекарственных препаратов второй линии для лечения депрессии.

Рис. 7.67. Побочные эффекты трициклических антидепрессантов, часть 1. На этом рисунке показано, как часть молекулы трициклических антидепрессантов, отвечающая за антигистаминное действие, связывается с гистаминовыми H_1-рецепторами и блокирует их, обеспечивая тем самым такие побочные эффекты, как увеличение массы тела и сонливость

Рис. 7.68. Побочные эффекты трициклических антидепрессантов, часть 2. На этом рисунке показано, как часть молекулы трициклических антидепрессантов, отвечающая за антихолинергическое/антимускариновое действие, связывается с холинергическими мускариновыми M_1-рецепторами и блокирует их, вызывая такие побочные эффекты, как запор, нечеткость зрения, сухость во рту и сонливость

Рис. 7.69. Побочные эффекты трициклических антидепрессантов, часть 3. На этом рисунке показано, как часть молекулы трициклических антидепрессантов, отвечающая за взаимодействие с адренергическими α_1-рецепторами, связывается с последними и блокирует их, вызывая такие побочные эффекты, как головокружение, сонливость и снижение артериального давления



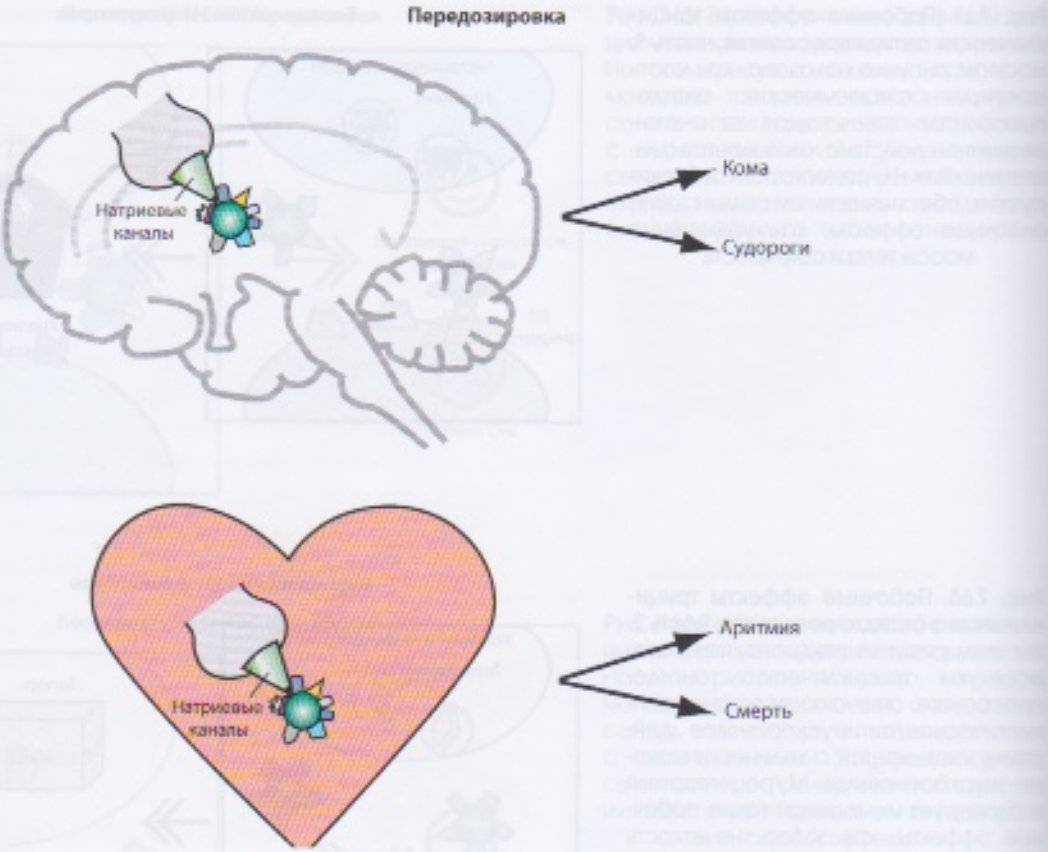


Рис. 7.70. Побочные эффекты трициклических антидепрессантов, часть 4. На этом рисунке показано, как часть молекулы трициклических антидепрессантов, отвечающая за взаимодействие с потенциал-зависимыми натриевыми каналами, связывается с последними в головном мозге (сверху) и в сердце (снизу), блокируя их. При передозировке, это действие может привести к коме, судорогам, аритмии и даже к смерти

Аугментация антидепрессантов

Все большее число лекарственных препаратов, лечебных устройств и процедур используются в настоящее время отдельно или в сочетании с антидепрессантами для усиления антидепрессивных эффектов у пациентов, не достигающих полной ремиссии. В главе 5 подробно обсуждалось применение атипичных антипсихотиков в качестве аугментирующих средств, повышающих эффективность антидепрессантов, а также предполагаемый механизм их действия при депрессии. В разделе, описывающем вилазодон®, упоминалось о сочетании частичного агониста $5HT_{1A}$-рецепторов буспирона с СИОЗС. Литий обсуждается в главе 8, посвященной стабилизаторам настроения. Здесь будут рассмотрены различные продукты естественного происхождения, гормоны, методы нейростимуляции, а также психотерапия в качестве альтернативы антидепрессантам или в качестве способов аугментации последних.

L-5-метилтетрагидрофолат (L-метилфолат): модулятор моноаминов

L-метилфолат синтезируется из поступающих в организм с пищей фолата или дигидрофолата (рис. 7.71) либо может быть получен при приеме лекарственного препарата, называемого в США «деплин®» и отпускаемого по рецепту врача. L-метилфолат является важным регулятором тетрагидробиоптерина, называемого также BH_4 — ключевого кофактора синтеза моноаминновых нейромедиаторов (рис. 7.72). BH_4 необходим в качестве кофактора для активации ферментов синтеза моноаминов — триптофангидроксилазы (скорость-лимитирующий фермент, участвующий в синтезе серотонина) и тирозингидроксилазы (скорость-лимитирующий фермент, участвующий в синтезе не только дофамина, но и норадреналина) (см. рис. 7.72). Низкая концентрация L-метилфолата, связанная с генетическим и/или средовыми/диетическими

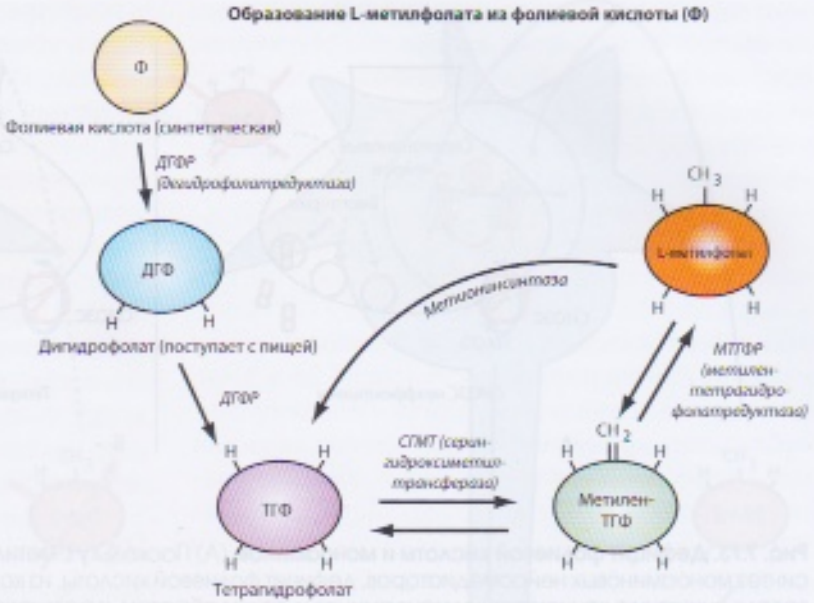


Рис. 7.71. Образование L-метилфолата из фолиевой кислоты. L-метилфолат является моноаминовым модулятором, который в естественных условиях синтезируется из фолиевой кислоты (витамин B_9) с целью использования в центральной нервной системе. Фолиевая кислота (синтетическая) превращается в дигидрофолат (ДГФ) с помощью фермента дигидрофолатредуктазы (ДГФР). Дигидрофолат, в свою очередь, превращается в тетрагидрофолат (ТГФ), снова за счет дигидрофолатредуктазы. Серингидроксиметилтрансфераза (СГМТ) затем преобразует тетрагидрофолат в метилентетрагидрофолат (метилен-ТГФ). И, наконец, метилентетрагидрофолат с помощью метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР, MTHFR, methylene tetrahydrofolate reductase) превращается в L-метилфолат

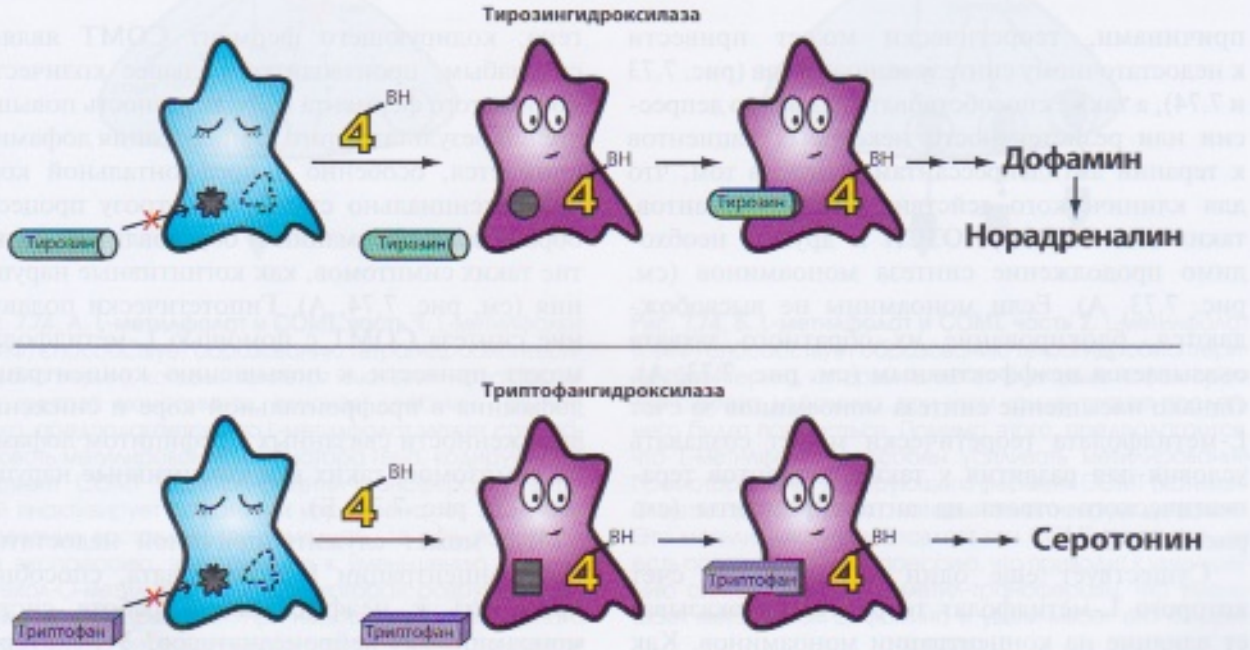


Рис. 7.72. Тетрагидробиоптерин (BH_4) — кофактор для синтеза моноаминовых нейромедиаторов. BH_4 является ключевым кофактором для ферментов тирозингидроксилазы (скорость-лимитирующий фермент, участвующий в синтезе дофамина и норадреналина) и триптофангидроксилазы (скорость-лимитирующий фермент, участвующий в синтезе серотонина). Исходя из того, что L-метилфолат регулирует образование тетрагидробиоптерина (BH_4), можно утверждать, что он играет косвенную роль в регуляции синтеза моноаминов и их концентрации

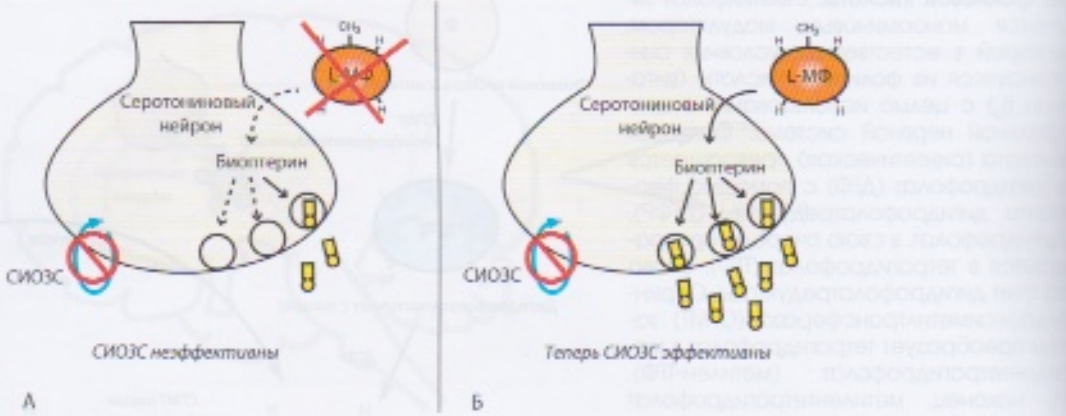


Рис. 7.73. Дефицит фолиевой кислоты и моноаминов. (А) Поскольку L-метилфолат (L-МФ) непосредственно регулирует синтез моноаминовых нейромедиаторов, дефицит фолиевой кислоты, из которой образуется L-метилфолат, может привести к снижению концентрации моноаминов и, таким образом, к развитию симптомов депрессии. Снижение синтеза моноаминов может проявляться тем, что даже в присутствии селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) концентрация серотонина может оставаться низкой. Исследования показывают, что низкие концентрации фолиевой кислоты или L-метилфолата могут быть связаны с депрессией у некоторых пациентов. (Б) Назначение L-метилфолата, фолиевой или фолиновой кислот в сочетании с антидепрессантом может повысить терапевтический эффект монотерапии. Пероральный прием высоких доз L-метилфолата может быть наиболее эффективным способом усиления синтеза тетрагидробиоптерина (BH_4) в центральной нервной системе и повышения концентрации моноаминовых нейромедиаторов в головном мозге

причинами, теоретически может привести к недостаточному синтезу моноаминов (рис. 7.73 и 7.74), а также способствовать развитию депрессии или резистентности некоторых пациентов к терапии антидепрессантами. Дело в том, что для клинического действия антидепрессантов, таких как СИОЗС/ИОЗСН и других, необходимо продолжение синтеза моноаминов (см. рис. 7.73, А). Если моноамины не высвобождаются, блокирование их обратного захвата оказывается неэффективным (см. рис. 7.73, А). Однако насыщение синтеза моноаминов за счет L-метилфолата теоретически может создавать условия для развития у таких пациентов терапевтического ответа на антидепрессанты (см. рис. 7.73, Б).

Существует еще один механизм, за счет которого L-метилфолат теоретически оказывает влияние на концентрации моноаминов. Как известно, метилирование генов заставляет их замолчать, то есть подавляет их экспрессию, что уже описывалось в главе 1 и демонстрировалось на рис. 1.30. L-метилфолат обеспечивает метильную группу для этих процессов подавления экспрессии генов. Таким образом, если концентрация L-метилфолата низка, возможность подавления экспрессии различных генов также ограничена. Так, если подавление экспрессии гена, кодирующего фермент COMT является слабым, производится большее количество копий этого фермента и его активность повышается. В результате этого концентрация дофамина снижается, особенно в префронтальной коре, что потенциально ставит под угрозу процессы обработки информации и обусловливает развитие таких симптомов, как когнитивные нарушения (см. рис. 7.74, А). Гипотетически подавление синтеза COMT с помощью L-метилфолата может привести к повышению концентрации дофамина в префронтальной коре и снижению выраженности связанных с дефицитом дофамина симптомов, таких как когнитивные нарушения (см. рис. 7.74, Б).

Что может служить причиной недостаточной концентрации L-метилфолата, способной приводить к неэффективной работе систем моноаминовых нейромедиаторов? У некоторых пациентов отмечается достаточно серьезная недостаточность пищевого рациона, способная привести к снижению концентрации фолиевой кислоты (или к взаимно обратному повышению концентрации гомоцистеина). В других случаях, дефицит L-метилфолата может быть более функциональным, чем дефицит, проявляющийся низкой концентрацией в крови. Речь идет о влиянии генетических особенностей метабо-

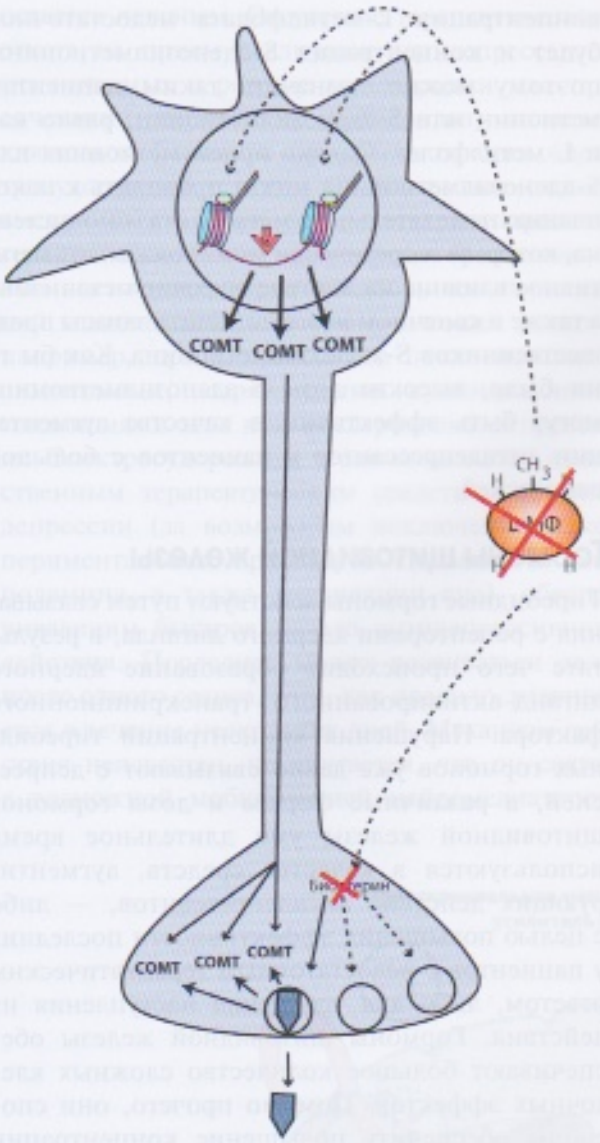


Рис. 7.74, А. L-метилфолат и COMT, часть 1. L-метилфолат (L-МФ) способствует образованию тетрагидробиоптерина (биоптерин), который является ключевым кофактором для синтеза моноаминов, включая дофамин. Помимо этого, предполагается, что L-метилфолат может способствовать метилированию промотора гена, кодирующего фермент COMT (катехол-О-метил-трансфераза), который инактивирует дофамин и норадреналин. Это метилирование заставляет ген замолчать, то есть подавляет его экспрессию, что приводит к уменьшению синтеза катехол-О-метил-трансферазы, которая разрушает дофамин и норадреналин. При недостатке L-метилфолата образование биоптерина уменьшается и его становится недостаточно, чтобы активировать фермент, синтезирующий дофамин, в результате чего концентрация дофамина снижается. Кроме того, при отсутствии L-метилфолата уменьшается метилирование гена, кодирующего COMT, что приводит к активации этого гена и, соответственно, к увеличению синтеза COMT. Это в свою очередь приводит к усилению метаболизма дофамина и дальнейшему снижению его концентрации

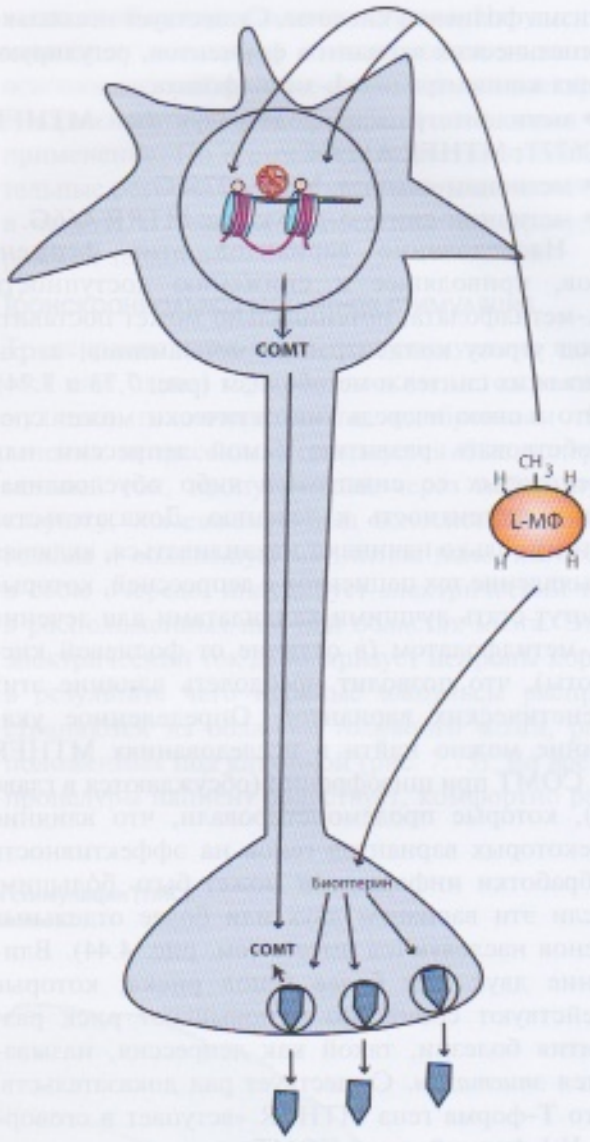


Рис. 7.74, Б. L-метилфолат и COMT, часть 2. L-метилфолат (L-МФ) способствует образованию тетрагидробиоптерина (биоптерин), который является ключевым кофактором для синтеза дофамина, при этом концентрация последнего будет повышаться. Помимо этого, предполагается, что L-метилфолат способен усиливать метилирование промотора гена, кодирующего фермент COMT (катехол-О-метил-трансфераза), который инактивирует дофамин. Это метилирование заставляет ген COMT замолчать, то есть подавляет его экспрессию, что приводит к уменьшению синтеза катехол-О-метил-трансферазы, что уменьшает метаболизм дофамина и увеличивает его концентрацию

лизма фолиевой кислоты. Существует несколько генетических вариантов ферментов, регулирующих концентрацию L-метилфолата:

- метилентетрагидрофолатредуктаза: MTHFR C677T; MTHFR A1298C;
- метионин-синтаза: MTR A2756G;
- метионин-синтаза-редуктаза: MTRR A66G.

Наследование вариантов этих ферментов, приводящее к снижению доступности L-метилфолата, потенциально может поставить под угрозу концентрацию моноаминов, затрагивая их синтез и метаболизм (рис. 7.73 и 7.74). Это в свою очередь гипотетически может способствовать развитию самой депрессии или некоторых ее симптомов либо обусловливает резистентность к лечению. Доказательства этому только начинают накапливаться, включая выявление тех пациентов с депрессией, которые могут стать лучшими кандидатами для лечения L-метилфолатом (в отличие от фолиевой кислоты), что позволит преодолеть влияние этих генетических вариантов. Определенное указание можно найти в исследованиях MTHFR и COMT при шизофрении (обсуждаются в главе 4), которые продемонстрировали, что влияние некоторых вариантов генов на эффективность обработки информации может быть бóльшим, если эти варианты двух или более отдельных генов наследуются вместе (см. рис. 4.44). Влияние двух или более генов риска, которые действуют совместно и повышают риск развития болезни, такой как депрессия, называется *эпистазом*. Существует ряд доказательств, что T-форма гена MTHFR «вступает в сговор» с Val-формой гена COMT, в результате чего у пациентов с шизофренией снижается эффективность обработки информации в ДЛПФК при когнитивной нагрузке (более подробно описано в главе 4 и продемонстрировано на рис. 4.44). Это наблюдение дает основание предполагать возможность существования подобного генетического взаимодействия и у некоторых пациентов с депрессией, в том числе с резистентными к терапии формами или даже с когнитивными симптомами. Поэтому данное взаимодействие генов изучается в качестве потенциального генетического маркера, который позволит выявлять лучших кандидатов для лечения депрессии L-метилфолатом.

S-аденозилметионин

L-метилфолат превращается в метионин и, наконец, в S-аденозилметионин, который является прямым донором метильной группы для реакций метилирования. В случае недостаточной концентрации L-метилфолата недостаточной будет и концентрация S-аденозилметионина, поэтому можно назначать таким пациентам метионин или S-аденозилметионин, равно как и L-метилфолат. Однако прием метионина или S-аденозилметионина может приводить к накоплению нежелательного метаболита гомоцистеина, который теоретически может оказывать негативное влияние на эпигенетические механизмы, а также в конечном итоге истощить запасы предшественников S-аденозилметионина. Как бы то ни было, высокие дозы S-аденозилметионина могут быть эффективны в качестве аугментации антидепрессантов у пациентов с большой депрессией.

Гормоны щитовидной железы

Тиреоидные гормоны действуют путем связывания с рецепторами ядерного лиганда, в результате чего происходит образование ядерного лиганд-активированного транскрипционного фактора. Нарушения концентраций тиреоидных гормонов уже давно связывают с депрессией, а различные формы и дозы гормонов щитовидной железы уже длительное время используются в качестве средств, аугментирующих действие антидепрессантов, — либо с целью повышения эффективности последних у пациентов с недостаточным терапевтическим ответом, либо для ускорения наступления их действия. Гормоны щитовидной железы обеспечивают большое количество сложных клеточных эффектов. Помимо прочего, они способны обеспечить повышение концентрации моноаминовых нейромедиаторов, что является результатом их способности регулировать организацию нейронов, их ветвление (арборизацию) и формирование синапсов. Данные явления могут объяснить отмечающееся у некоторых пациентов повышение эффективности антидепрессантов при одновременном приеме тиреоидных гормонов.

Стимуляция мозга: создание «идеального шторма» в нейронных контурах головного мозга пациентов с депрессией

Электросудорожная терапия

Электросудорожная терапия является классической терапевтической формой стимуляции головного мозга при депрессии. Она является весьма эффективным средством лечения депрессии, механизм действия которого

остается неясным. Отсутствие терапевтического ответа на прием различных антидепрессантов (назначаемых в режиме монотерапии или при сочетании нескольких препаратов) является ключевым фактором при рассмотрении электросудорожной терапии в качестве возможного вмешательства. При этом электросудорожная терапия также может применяться при неотложных состояниях, характеризующихся выраженной клинической тяжестью и высоким риском, например, при депрессиях с психотическими симптомами, выраженными суицидальными тенденциями или при послеродовых депрессиях. Электросудорожная терапия является единственным терапевтическим средством лечения депрессии (за возможным исключением экспериментальных препаратов кетамина и скополамина, а также депривации сна), обеспечивающим быстрое начало антидепрессивного действия. Последнее может развиваться даже после одного сеанса, хотя, как правило, развивается в течение нескольких дней. Механизм действия неизвестен, но считается, что он связан с возможной мобилизацией нейромедиаторов, вызванной судорожным приступом. Нарушения памяти и социальная стигматизация являются основными проблемами, связанными с электросудорожной терапией и ограничивающими ее применение. По всему миру существуют значительные региональные и национальные отличия в частоте и технике проведения электросудорожной терапии.

Транскраниальная магнитная стимуляция

Транскраниальная магнитная стимуляция является еще одним терапевтическим методом стимуляции головного мозга, одобренным для лечения депрессии. Используется быстропеременный ток, пропускаемый через небольшую катушку, помещаемую над волосистой частью головы и создающую магнитное поле, которое, в свою очередь, индуцирует электрический ток в расположенных под ней областях мозга. Этот электрический ток деполяризует нейроны коры, в результате чего нервные импульсы распространяются из областей головного мозга, расположенных под катушкой (рис. 7.75). Во время процедуры пациент бодрствует, комфортно рас-

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС): усилитель моноаминов?

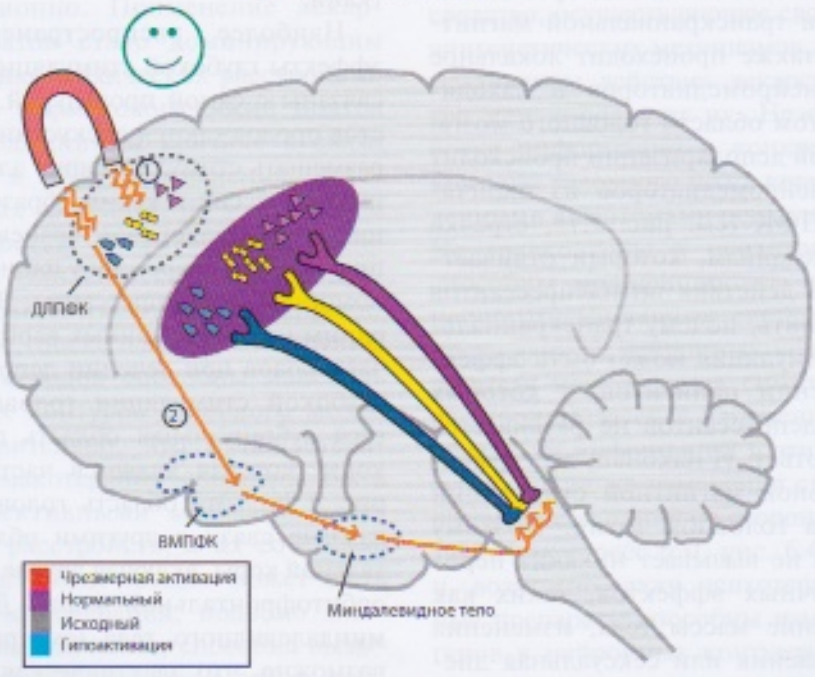


Рис. 7.75. Транскраниальная магнитная стимуляция. Транскраниальная магнитная стимуляция — это терапевтический метод, использующий быстропеременный ток, который пропускается через небольшую катушку, помещаемую над волосистой частью головы. Создается магнитное поле, которое, в свою очередь, индуцирует электрический ток в расположенных под катушкой областях мозга (дорсолатеральная префронтальная кора, ДЛПФК). Подверженные воздействию нейроны затем передают сигнал в другие области головного мозга. Предполагается, что стимуляция областей головного мозга, в которых отмечается дефицит моноаминов, может приводить к повышению моноаминовой активности и, соответственно, к снижению выраженности симптомов депрессии

положившись в кресле, а магнитная катушка плотно прилегает к коже головы. Помимо головной боли, у данного метода лечения практически нет побочных эффектов.

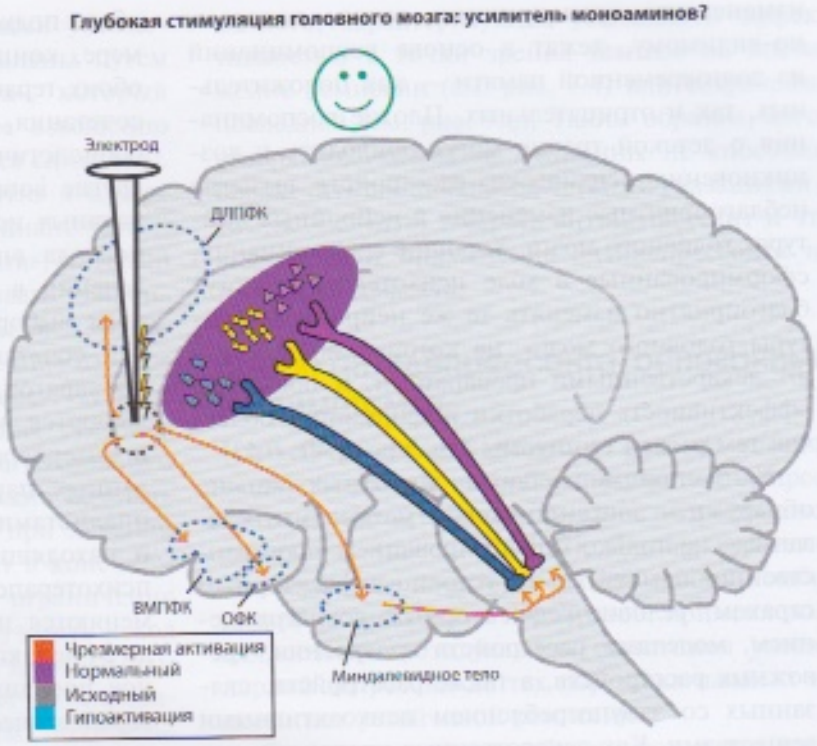
Аппарат транскраниальной магнитной стимуляции располагается таким образом, чтобы создать прохождение электрического импульса через ДЛПФК. Предполагается, что ежедневная стимуляция этой области головного мозга в течение одного часа на протяжение нескольких недель вызывает активацию различных нейронных контуров головного мозга, что приводит к развитию антидепрессивного эффекта (см. рис. 7.75). В случае активации нейронного контура, начинающегося в ДЛПФК и устанавливающего соединения с другими областями головного мозга, такими как ВМПФК и миндалевидное тело, а затем связывающегося с расположенными в стволе мозга центрами моноаминовой нейротрансмиттерной системы, конечный результат будет заключаться в моноаминовой модуляции, особенно в случае пациентов, у которых не развивается адекватный терапевтический ответ на прием антидепрессантов (см. рис. 7.75, стрелка 2). Таким образом, механизм действия транскраниальной магнитной стимуляции отличается от механизмов действия известных антидепрессантов. Тем не менее при транскраниальной магнитной стимуляции также происходит локальное высвобождение нейромедиаторов в находящейся под магнитом области головного мозга: за счет создаваемой деполяризации происходит высвобождение нейромедиаторов из окончаний аксонов ДЛПФК (см. рис. 7.75, стрелка 1). Это второй механизм, который отличается от механизмов действия антидепрессантов и способен объяснить, почему транскраниальная магнитная стимуляция может быть эффективной при лечении пациентов, у которых при приеме антидепрессантов не развивается терапевтический ответ. И наконец, все эффекты транскраниальной магнитной стимуляции сосредоточены на головном мозге. Поэтому данная процедура не вызывает никаких периферических побочных эффектов, таких как тошнота, увеличение массы тела, изменения артериального давления или сексуальная дисфункция. Отсутствие периферических побочных эффектов, а также возможность оказания помощи тем пациентам, которым не помогают антидепрессанты, — особые преимущества лечения депрессии с помощью транскраниальной магнитной стимуляции.

Глубокая стимуляция головного мозга

Глубокая стимуляция мозга является экспериментальным методом лечения наиболее тяжелых форм депрессии (рис. 7.76). Глубокая стимуляция нейронов в некоторых областях головного мозга продемонстрировала свою эффективность при лечении двигательных осложнений болезни Паркинсона, и в настоящее время данная процедура изучается в качестве метода лечения резистентной к терапии депрессии. Устройство стимуляции представляет собой работающий на батарейках генератор импульсов, который имплантируется в стенку грудной клетки, подобно кардиостимулятору. Один или два провода проводятся сначала под кожей головы, а затем размещаются в головном мозге под контролем нейровизуализации и записи стимуляции мозга во время процедуры имплантации, которые облегчают точное размещение электродов в целевой области мозга. Окончание каждого электрода состоит из нескольких контактных площадок, которые обычно последовательно расправляются, чтобы покрыть дополнительные части предполагаемой анатомической мишени. Генератор импульсов подает короткие повторяющиеся импульсы тока, которые регулируются в зависимости от индивидуального импеданса ткани.

Наиболее распространенные побочные эффекты глубокой стимуляции головного мозга связаны с самой процедурой. Среди специалистов продолжаются дискуссии о том, где следует размещать стимулирующие электроды для лечения депрессии и каким образом такая стимуляция осуществляет свое терапевтическое действие при лечении депрессии у пациентов, которым не помогают антидепрессанты. В настоящее время одним из предложенных вариантов размещения электродов при лечении депрессии с помощью глубокой стимуляции головного мозга является субгенуальная область передней поясной коры, которая является частью ВМПФК (см. рис. 7.76). Эта область головного мозга имеет важные связи с другими областями префронтальной коры, включая другие области ВМПФК, орбитофронтальной коры, ДЛПФК, а также миндалевидного тела (см. рис. 7.76). Вполне возможно, что электрическая стимуляция этой области головного мозга приводит к активации нейронных контуров, направляющихся обратно к моноаминовым нейротрансмиттерным центрам ствола мозга, действуя как модулятор моноаминов у таких пациентов. Отчеты об этом методе лечения обнадеживают.

Рис. 7.76. Глубокая стимуляция головного мозга. Устройство для глубокой стимуляции головного мозга представляет собой работающий на батарейках генератор импульсов, который имплантируется в стенку грудной клетки. Один или два провода проводятся непосредственно в головной мозг. Затем устройство посылает в головной мозг короткие повторяющиеся импульсы, что может приводить к повышению моноаминовой активности и, соответственно, к снижению выраженности симптомов депрессии



Психотерапия как эпигенетическое «лекарство»

Соперничество психотерапии с психофармакологией традиционно. Применение лекарственных препаратов стало доминирующим подходом к лечению психических расстройств, в результате чего фармакологический подход стал все чаще подвергаться критике в связи с ограничениями в сфере применения, недостатком надежных результатов и слишком сильной зависимостью от фармацевтической промышленности. Однако лекарственные препараты и психотерапия имеют общие нейробиологические черты, поскольку обе эти группы терапевтических методов способны изменять работу нейронных контуров головного мозга. Поэтому не удивительно, что и психотерапия, и психофармакотерапия способны быть клинически эффективными методами лечения психических расстройств, а их сочетание с терапевтической точки зрения может быть синергическим. Психотерапия, подобно многим другим формам научения, способна вызывать эпигенетические изменения в работе нейронных контуров головного мозга, что может повысить эффективность обработки информации в аномально функционирующих нейронах, снижая выраженность симптомов психических расстройств. Аналогичным образом действуют и лекарственные препараты.

Таким образом, психотерапию можно назвать эпигенетическим «лекарством» или, по крайней мере, охарактеризовать ее как терапевтическое средство, осуществляющее свое действие за счет эпигенетических механизмов, которые подобны механизмам действия лекарственных препаратов или дополняют их. Неэффективная обработка информации в конкретных нейронных контурах головного мозга коррелирует с определенными симптомами психических расстройств. Не только гены и психотропные препараты способны модифицировать работу различных нейротрансмиттерных систем, изменяя активность данных нейронных контуров, тем самым вызывая или облегчая симптомы психических расстройств за счет изменения эффективности обработки информации в этих нейронных контурах. Такие же изменения способны вызывать различные влияния со стороны внешней среды, такие как стресс (см. рис. 6.40–6.43), научение и, возможно, даже психотерапия. Лекарственные препараты способны изменять экспрессию генов в нейронных контурах головного мозга, что является результатом их непосредственных молекулярных свойств, но такие же эффекты могут вызывать и внешние воздействия, в том числе, по-видимому, и психотерапия. Как положительный, так и отрицательный опыт может приводить к эпигенетическим изменениям экспрессии генов, а также к эпигенетическим

изменениям транскрипции генов, которые, по-видимому, лежат в основе воспоминаний из долговременной памяти — как положительных, так и отрицательных. Плохие воспоминания о детской травме могут приводить к возникновению психических расстройств, вызывая неблагоприятные изменения в нейронных контурах головного мозга. Хорошие воспоминания, сформированные в ходе психотерапии, могут благоприятно изменять те же нейронные контуры головного мозга, на которые воздействуют лекарственными препаратами, и повышать эффективность обработки информации, облегчая тем самым симптомы (см. рис. 6.40–6.43).

У экспериментальных животных можно обнаружить эпигенетические механизмы, связанные не только с формированием пространственной памяти, но и с условно-рефлекторным страхом, условно-рефлекторным вознаграждением, моделями расстройств настроения, тревожных расстройств, а также расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами. Как лекарственные препараты, так и психотерапия могут способствовать формированию новых синапсов, которые блокируют воспоминания о страхе или вознаграждении. Это потенциально может объяснить не только то, каким образом психотерапия способна оказывать влияние на симптомы за счет изменения нейронных контуров, но и то, каким образом лекарственные препараты, облегчающие нейротрансмиссию, потенциально могут усиливать способность психотерапии изменять работу нейронных контуров, способствуя тем самым снижению выраженности симптомов.

И психотропные препараты, и психотерапия в своем воздействии сходятся на нейронных контурах головного мозга. Логично предположить, что сочетание этих двух подходов может применяться для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза пациентов с психическими расстройствами. Вопрос состоит в том, как наиболее эффективно использовать потенциал такого подхода для облегчения симптомов психических расстройств. Каковы техники, какова роль терапевта, какая необходима подготовка, как это может быть стандартизировано, каким образом возможно достижение максимального эффекта и быстрого начала действия, как измерить нейробиологические и симптоматические результаты такого подхода, как убедиться в сохранении прогресса? До сих пор неизвестно, когда следует ожидать бóльших преимуществ только от психотерапии, а когда — только от лекарственных препаратов или от сочетания обоих подходов. Однако теперь есть, по крайней мере, концептуальная основа для применения обоих терапевтических подходов и даже для их сочетания, поскольку оба они сходны с нейробиологической точки зрения. Эти и многие другие вопросы будут формировать программу научных исследований для продвижения этого подхода вперед в качестве основной модели лечения в клинической психиатрии. Наилучшим выбором психотерапевтических подходов для сочетания с назначением лекарственных препаратов, особенно при лечении депрессии, являются когнитивно-поведенческая терапия и интерперсональная терапия. Работа в рамках данных парадигм часто осуществляется специалистами, прочитавшими учебное пособие и находящимися под супервизией в процессе психотерапевтической работы. При этом применяются подходы продолжительностью от 12 до 24 нед, которые предполагают последовательное продвижение вперед на протяжении всего терапевтического процесса: в начале, в середине и в конце.

Новая «психотерапия, основанная на принципах судебного процесса» (trial-based therapy) описана de Oliveira и является разновидностью когнитивной психотерапии. Она интуитивно понятна, легко адаптируется психиатрами, не обязательно являющимися высококвалифицированными когнитивно-поведенческими терапевтами. Помимо этого, в рамках данного направления процесс терапевтической работы может проходить весело. В психотерапии, основанной на принципах судебного процесса, пациент в буквальном смысле предает суду свои симптомы и базовые убеждения. Эта идея основана на универсальном принципе, изображенном в романе Франца Кафки *«Процесс»*, в соответствии с которым человеческие существа по своей природе склонны к самообвинению, которое может приводить к замешательству, тревоге и экзистенциальному страданию. Главный герой этого романа, Йозеф К., был арестован, предан суду и осужден, так никогда и не узнав, в каком преступлении его обвинили. Техника de Oliveira вписывает эту универсальную истину в современную парадигму судебного заседания. Здесь в ходе амбулаторной психотерапии самообвинения пациента предстают перед судом, как искаженные схемы и базовые убеждения о себе, разработанные «внутренним прокурором» пациента, убеждающим его в их истинности, в связи с чем пациент страдает. Психотерапия, основанная на принципах судебного процесса, стремится указать пациенту, что его симптомы

и страдания связаны с его базовыми убеждениями, которые могут быть устранены путем активации «внутреннего адвоката», который позволит смотреть на вещи более взвешенно и реалистично, облегчив имеющиеся симптомы. Можно было бы предположить, что в случае успеха этот подход формирует синапс новой точки зрения «внутреннего адвоката», который должен противостоять и ингибировать нейронный контур, активирующий материал изначального научения, то есть искаженное базовое убеждение «внутреннего прокурора». Психотерапия, основанная на принципах судебного процесса, является лишь одним возможным видом психотерапии, которую можно сочетать с назначением антидепрессантов при лечении большой депрессии, что позволяет в конечном счете преодолеть существующие ограничения фармакотерапии. Возможность улучшить исход при сочетании психотерапии с назначением антидепрессантов больше, чем при суммировании данных стратегий, применяемых по отдельности. Иными словами, 1+1=3. Такова восхитительная «плохая математика» терапевтической синергии.

Как выбрать антидепрессант?

Выбор антидепрессанта, основанный на доказанных фактах

Теоретически лучший способ выбрать средство для лечения депрессии — это следование доказательствам, полученным в ходе исследований. К сожалению, имеется мало доказательств превосходства одних средств над другими, что дает хорошую почву для споров о метаанализах, сравнивающих антидепрессанты друг с другом. Однако есть один общий принцип, с которым согласны как большинство пациентов, так и большинство специалистов, назначающих психотропные препараты. Данный принцип касается того, когда следует заменять препарат, а когда аугментировать. Если изначальное назначение было связано с непереносимыми побочными эффектами или с полным отсутствием терапевтического ответа, предпочтительна замена препарата. Аугментация исходного лечения за счет назначения второго препарата предпочтительна в тех случаях, когда имеется частичный терапевтический ответ на изначальное лечение. Помимо данного указания существует мало доказательств превосходства одних вариантов лечения над другими. Все варианты лечения, применяемые после изначально назначенного, характеризуются убывающей эффективностью с точки зрения шансов на достижение ремиссии (см. рис. 7.4) или сохранения последней (см. рис. 7.6). Таким образом, алгоритмы доказательной медицины не способны обеспечить специалистов четкими указаниями о том, как следует выбрать антидепрессант и что делать, если применение антидепрессанта не приносит эффекта.

Выбор антидепрессанта, основанный на симптомах

Психофармаколог, хорошо разбирающийся в нейробиологии, способен выбрать антидепрессанты и сочетать их, основываясь на имеющихся симптомах (рис. 7.77–7.82). Данная стратегия заключается в конструировании особой комбинации из нескольких препаратов, применяемых для лечения резидуальных симптомов униполярной депрессии до тех пор, пока пациент не достигнет устойчивой ремиссии.

Сначала симптомы объединяются для установления диагноза, а затем распределяются в виде списка специфических симптомов, имеющихся у конкретного пациента (см. рис. 7.77). Далее эти симптомы соотносятся с нейронными контурами головного мозга, которые их предположительно опосредуют (см. рис. 7.78), а затем сопоставляются с известными фактами о нейрофармакологической регуляции этих нейронных контуров, осуществляемой за счет нейромедиаторов (см. рис. 7.79). Наконец, выбираются варианты лечения, нацеленного на эти нейрофармакологические механизмы с тем, чтобы устранять симптомы один за другим (см. рис. 7.79). Если симптомы сохраняются, добавляется препарат с другим механизмом действия или производится замена. Нет никаких доказательств превосходства этого подхода, однако он обращается не только к клинической интуиции, но и к нейробиологической логике.

Например, у пациента имеются такие симптомы, как проблемы с концентрацией внимания, снижение интереса, а также усталость. Исходя из данного подхода, в качестве препаратов первой линии следует выбирать антидепрессанты, воздействующие как на норадреналиновую, так и на дофаминовую нейротрансмиттерные системы, а в качестве аугментирующих средств использовать препараты, воздействующие на эти же нейромедиаторы (см. рис. 7.79). Это также может служить причиной отмены СИОЗС, если препарат данной группы отчасти обусловливает эти симптомы. С другой стороны, имеется бес-

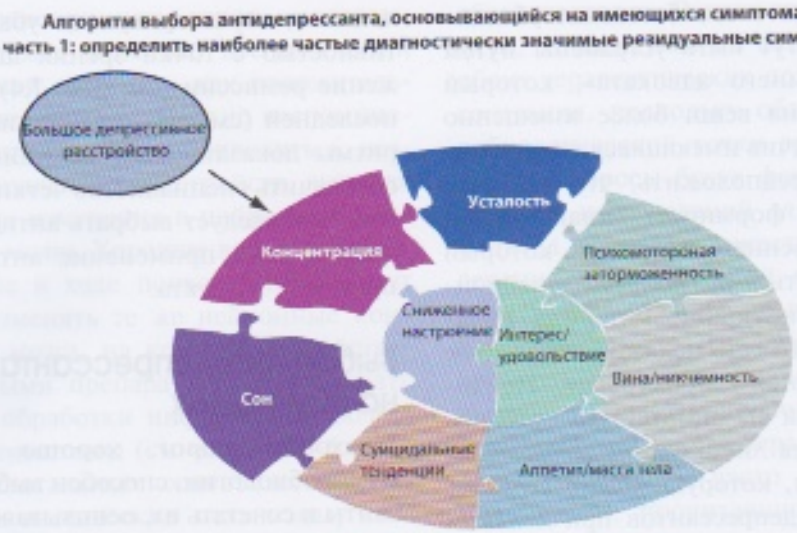


Рис. 7.77. Алгоритм выбора антидепрессанта, основывающийся на имеющихся симптомах, часть 1. На данном рисунке диагноз большого депрессивного расстройства разобран на составляющие его симптомы (в соответствии с формальными диагностическими критериями). При этом нарушения сна, проблемы с концентрацией внимания и усталость являются наиболее распространенными резидуальными симптомами

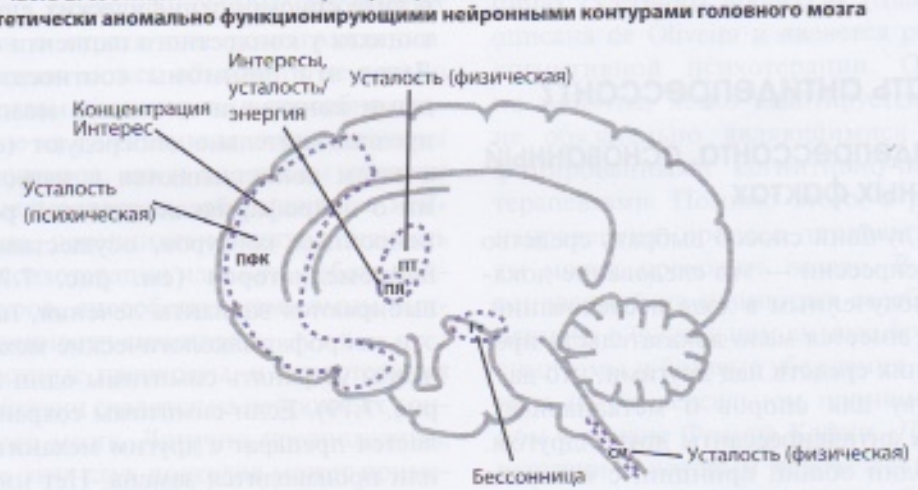


Рис. 7.78. Алгоритм выбора антидепрессанта, основывающийся на имеющихся симптомах, часть 2. На этом рисунке показана связь между наиболее частыми резидуальными симптомами большой депрессии и гипотетически аномально функционирующими нейронными контурами головного мозга. Бессонница может быть связана с гипоталамусом (Гт), проблемы с концентрацией — с дорсолатеральной префронтальной корой (ПФК), снижение интереса — с префронтальной корой (ПФК) и прилежащим ядром (ПЯ), усталость — с префронтальной корой (ПФК), полосатым телом (ПП), прилежащим ядром (ПЯ) и спинным мозгом (СМ)

сонница — считается, что этот симптом связан с нарушенным функционированием совершенно другого нейронного контура, регулируемого другими нейромедиаторами (см. рис. 7.78). Поэтому лечение этого симптома требует иного подхода: использования снотворных средств, действующих на ГАМК-систему или седативных антидепрессантов, которые не стимулируют, а блокируют серотониновую или гистаминовую системы (см. рис. 7.79). Вполне возможно, что любой симптом, показанный на рис. 7.79, будет реагировать на лечение, какой бы препарат не назначили. Однако основанный на симптомах подход позволяет адаптировать терапевтический

Алгоритм выбора антидепрессанта, основывающийся на имеющихся симптомах, часть 3: воздействие на регулирующие нейромедиаторы за счет избранных фармакологических механизмов

Рис. 7.79. Алгоритм выбора антидепрессанта, основывающийся на имеющихся симптомах, часть 3. Резидуальные симптомы депрессии можно связать с регулирующими их нейромедиаторами и с соответствующими фармакологическими механизмами. Усталость и концентрация регулируются в значительной степени за счет норадреналина и дофамина, на обмен которых оказывают влияние многие антидепрессанты, включая ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНД), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО). Аугментирующие лекарственные препараты, оказывающие влияние на обмен норадреналина и/или дофамина, включают модафинил*, психостимуляторы, атипичные антипсихотические препараты, литий, гормоны щитовидной железы, L-метилфолат и агонисты серотониновых $5HT_{1A}$-рецепторов. Нарушения сна опосредуются серотонином, γ-аминомасляной кислотой (ГАМК) и гистамином. При нарушениях сна можно осуществлять лечение с помощью седативных снотворных средств, седативных антидепрессантов, таких как тразодон или миртазапин, либо путем прекращения приема активирующего антидепрессанта

профиль под каждого конкретного пациента и, возможно, найти более быстрый способ редукции специфических симптомов при лучшей переносимости лечения, чем подход случайного выбора.

Основанный на симптомах подход к выбору антидепрессантов также может применяться для лечения симптомов, которые часто связаны с депрессией, но не являются составляющими формальных диагностических критериев депрессии (рис. 7.80). Пятью такими симптомами являются тревога, боль, чрезмерная сонливость в дневное время/гиперсомния/проблемы с активацией и бдительностью, сексуальная дисфункция и вазомоторные симптомы (у женщин) (рис. 7.80–7.82).

Нейронные пути, гипотетически связанные с развитием этих пяти дополнительных сопутствующих симптомов депрессии, показаны на рис. 7.81. Говорят, что для достижения ремиссии у пациента с большой депрессией, хорошему клиницисту нужно учитывать, по меньшей мере, 14 из 9 симптомов депрессии!

К счастью, психофармакологическое лечение не ориентируется на формальные диагностические критерии психических расстройств. Лекарственные препараты за счет реализации фармакологических механизмов в специфических нейронных контурах головного мозга, воздействуют на симптомы, связанные с работой этих нейронных контуров, независимо от того, при каком психическом расстройстве эти симптомы наблюдаются. Таким образом, симптомы одного психического расстройства можно лечить с помощью лекарственного препарата, доказавшего свою эффективность при лечении этих же симптомов при другом психическом расстройстве. В качестве примера можно привести *тревогу* у пациентов с большой депрессией, состояние которых не соответствует в полной мере

Рис. 7.80. Алгоритм выбора антидепрессанта, основывающийся на имеющихся симптомах, часть 4. Существует несколько распространенных симптомов депрессии, которые тем не менее не являются частью формальных диагностических критериев большого депрессивного расстройства. К ним относятся симптомы физической боли, чрезмерная сонливость в дневное время/гиперсомния с нарушениями активации и бдительности, тревога, вазомоторные симптомы и сексуальная дисфункция

Рис. 7.81. Алгоритм выбора антидепрессанта, основывающийся на имеющихся симптомах, часть 5. На этом рисунке показана связь между часто встречающимися резидуальными симптомами большой депрессии, не относящимися к формальным диагностическим критериям, и гипотетически аномально функционирующими нейронными контурами головного мозга. Симптомы физической боли связаны со спинным мозгом (СМ), таламусом (Т) и вентральными частями префронтальной коры (ПФК). Тревога связана с вентральной префронтальной корой (ПФК). Вазомоторные симптомы опосредуются гипоталамусом (Т), сексуальная дисфункция — спинным мозгом (СМ) и прилежащим ядром (ПЯ). Симптомы нарушений сна, представленные преимущественно бессонницей и являющиеся частью диагностических критериев депрессии, связывают с гипоталамусом. Однако представленные здесь гиперсомния и чрезмерная сонливость в дневное время не относятся к формальным диагностическим критериям. Они могут быть связаны с нарушениями активации и бдительности, а также с путями активации не только в гипоталамусе, но также в таламусе (Т), базальных отделах переднего мозга (БОПМ) и префронтальной коре (ПФК)

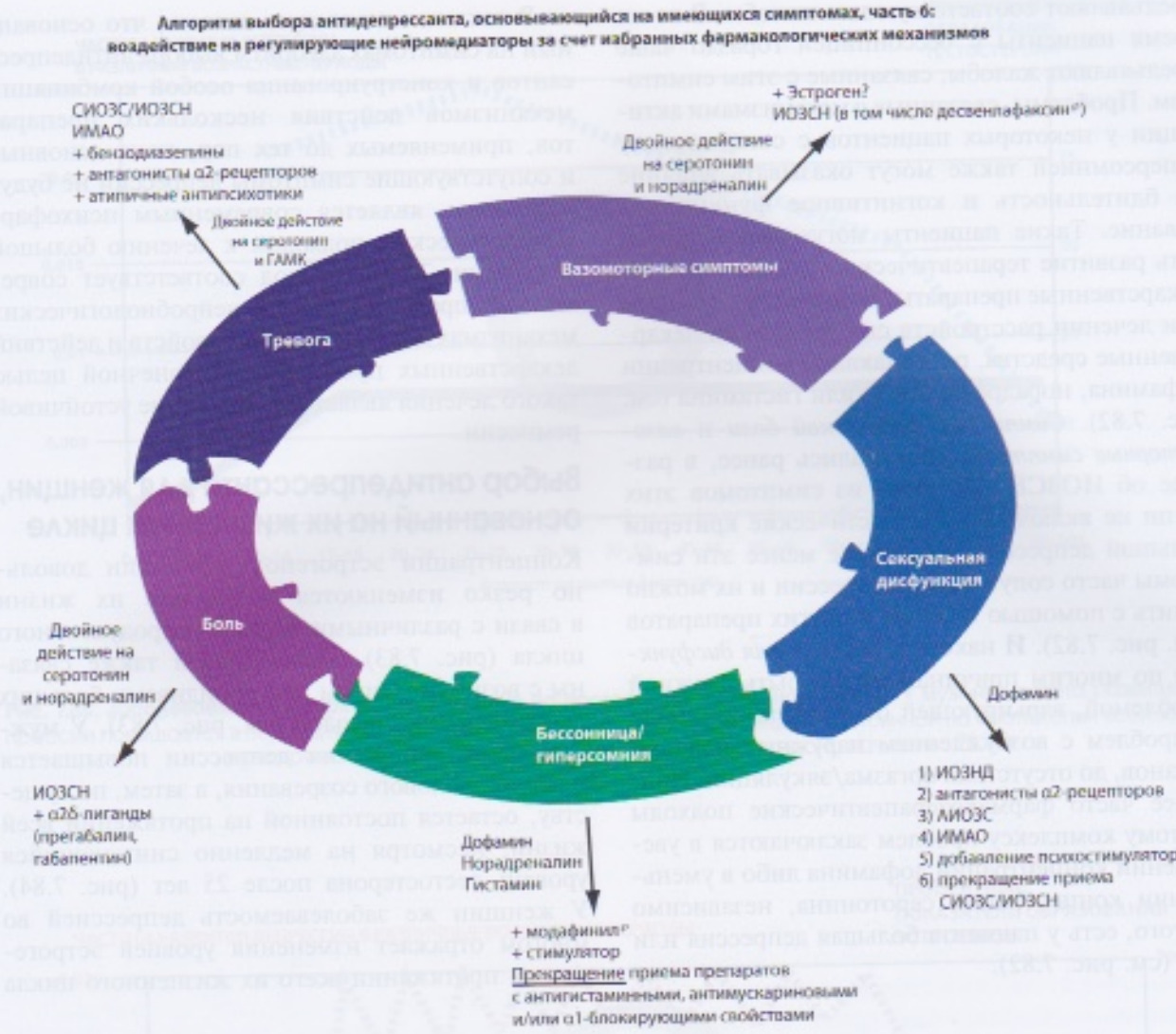


Рис. 7.82. Алгоритм выбора антидепрессанта, основывающийся на имеющихся симптомах, часть б. Резидуальные симптомы депрессии можно связать с регулирующими их нейромедиаторами и с соответствующими фармакологическими механизмами. Симптомы физической боли опосредуются норадреналином и в меньшей степени серотонином. Для лечения этих симптомов могут применяться ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) или $\alpha_2\delta$-лиганды (прегабалин, габапентин). Тревога связана с серотонином и γ-аминомасляной кислотой (ГАМК). Для лечения этого симптома можно применять селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ИОЗСН или ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) в качестве монотерапии, а также использовать аугментацию бензодиазепинами, антагонистами α_2-рецепторов или атипичными антипсихотиками. Вазомоторные симптомы могут модулироваться норадреналином и серотонином и поэтому лечатся ИОЗСН, также возможна аугментация за счет терапии эстрогенами. Сексуальная дисфункция опосредуется преимущественно дофамином и может лечиться с помощью ингибиторов обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНД), ИМАО, антагонистов α_2-рецепторов, антагонистов серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов, являющихся одновременно ингибиторами обратного захвата серотонина (АИОЗС), а также за счет добавления психостимуляторов, либо путем прекращения приема СИОЗС или ИОЗСН. Гиперсомния, а также нарушения, связанные с активацией и бдительностью, регулируются дофамином, норадреналином и гистамином. Эти симптомы можно лечить с помощью активирующих препаратов, таких как модафинил* или психостимуляторы, либо путем прекращения приема седативных препаратов с антигистаминными, антимускариновыми и/или α_1-блокирующими свойствами

формальным критериям для постановки второго диагноза тревожного расстройства. Тревога у таких пациентов может быть снижена за счет воздействия на те же серотониновые и ГАМК-механизмы, эффективность влияния на которые доказана при лечении тревожных расстройств (см. рис. 7.82). *Сонливость/гиперсомния* является частым сопутствующим симптомом депрессии. Однако зачастую она не выявляется, поскольку пациенты с этой проблемой на удивление редко

предъявляют соответствующие жалобы. В то же время пациенты с бессонницей гораздо чаще предъявляют жалобы, связанные с этим симптомом. Проблемы, связанные с механизмами активации у некоторых пациентов с сонливостью/гиперсомнией также могут оказывать влияние на бдительность и когнитивное функционирование. Такие пациенты могут демонстрировать развитие терапевтического ответа на те же лекарственные препараты, которые эффективны при лечении расстройств сна, то есть на лекарственные средства, повышающие концентрации дофамина, норадреналина и/или гистамина (см. рис. 7.82). *Симптомы физической боли* и *вазомоторные симптомы* обсуждались ранее, в разделе об ИОЗСН. Ни один из симптомов этих групп не включен в диагностические критерии большой депрессии, но тем не менее эти симптомы часто сопутствуют депрессии и их можно лечить с помощью ИОЗСН и других препаратов (см. рис. 7.82). И наконец, *сексуальная дисфункция* по многим причинам может быть сложной проблемой, варьирующей от отсутствия либидо и проблем с возбуждением наружных половых органов, до отсутствия оргазма/эякуляции. Наиболее часто фармакотерапевтические подходы к этому комплексу проблем заключаются в увеличении концентрации дофамина либо в уменьшении концентрации серотонина, независимо от того, есть у пациента большая депрессия или нет (см. рис. 7.82).

В заключение следует сказать, что основанный на симптомах алгоритм выбора антидепрессантов и конструирования особой комбинации механизмов действия нескольких препаратов, применяемых до тех пор, пока основные и сопутствующие симптомы депрессии не будут устранены, является современным психофармакологическим подходом к лечению большой депрессии. Такой подход соответствует современным представлениям о нейробиологических механизмах психических расстройств и действий лекарственных препаратов, а конечной целью такого лечения является достижение устойчивой ремиссии.

Выбор антидепрессанта для женщин, основанный на их жизненном цикле

Концентрации эстрогенов у женщин довольно резко изменяются в течение их жизни в связи с различными фазами репродуктивного цикла (рис. 7.83). Такие сдвиги также связаны с возникновением или рецидивами больших депрессивных эпизодов (см. рис. 7.83). У мужчин частота развития депрессии повышается в период полового созревания, а затем, по существу, остается постоянной на протяжении всей жизни, несмотря на медленно снижающийся уровень тестостерона после 25 лет (рис. 7.84). У женщин же заболеваемость депрессией во многом отражает изменения уровней эстрогенов на протяжении всего их жизненного цикла

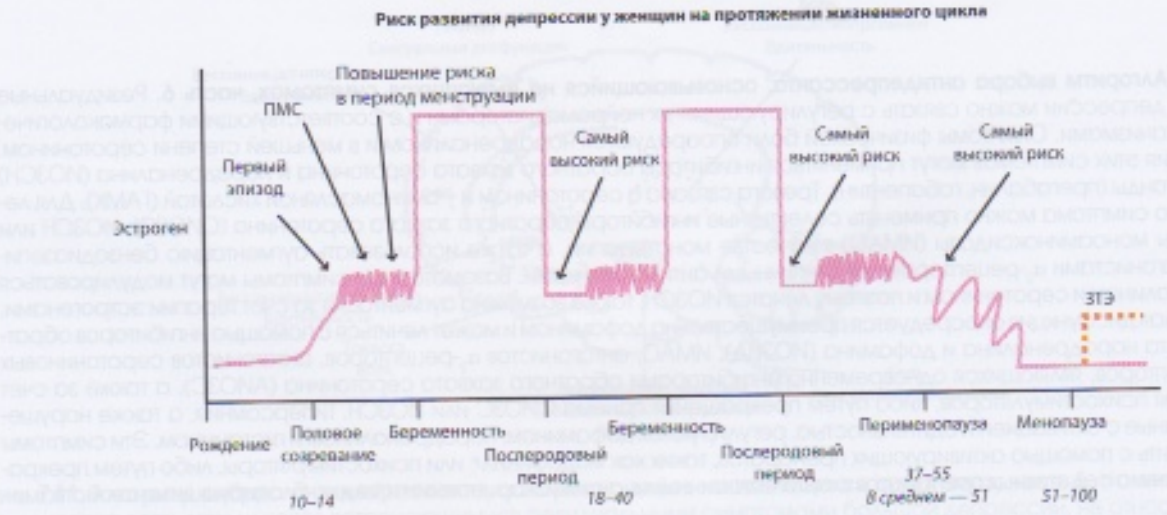


Рис. 7.83. Риск развития депрессии у женщин на протяжении жизненного цикла. На данном рисунке проиллюстрирован ряд важных вопросов, касающихся оценки уязвимости женщин к возникновению депрессии и ее рецидивов. Речь идет о возникновении симптомов в период полового созревания и ранней зрелости, предменструальном синдроме (ПМС) и повышении риска развития депрессии в период менструации. Все это — возможные предвестники развития в будущем депрессивных эпизодов или состояний неполного восстановления после перенесенной депрессии. Послеродовой период и период перименопаузы характеризуются особенно высокой уязвимостью к возникновению депрессии или ее рецидивов (последнее, если депрессивные эпизоды уже имели место в прошлом). ЗТЭ — заместительная терапия эстрогенами

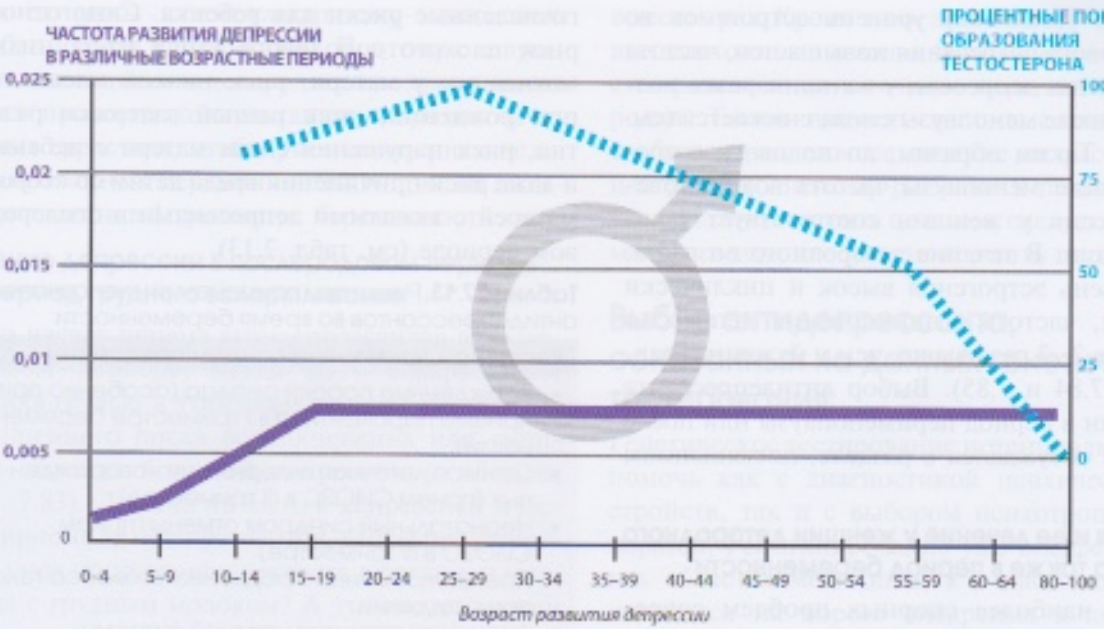


Рис. 7.84. Заболеваемость депрессией у мужчин на протяжении жизненного цикла. У мужчин частота развития депрессии повышается в период полового созревания, оставаясь в дальнейшем постоянной на протяжении всей жизни, несмотря на медленно снижающийся уровень тестостерона начиная с 25 лет

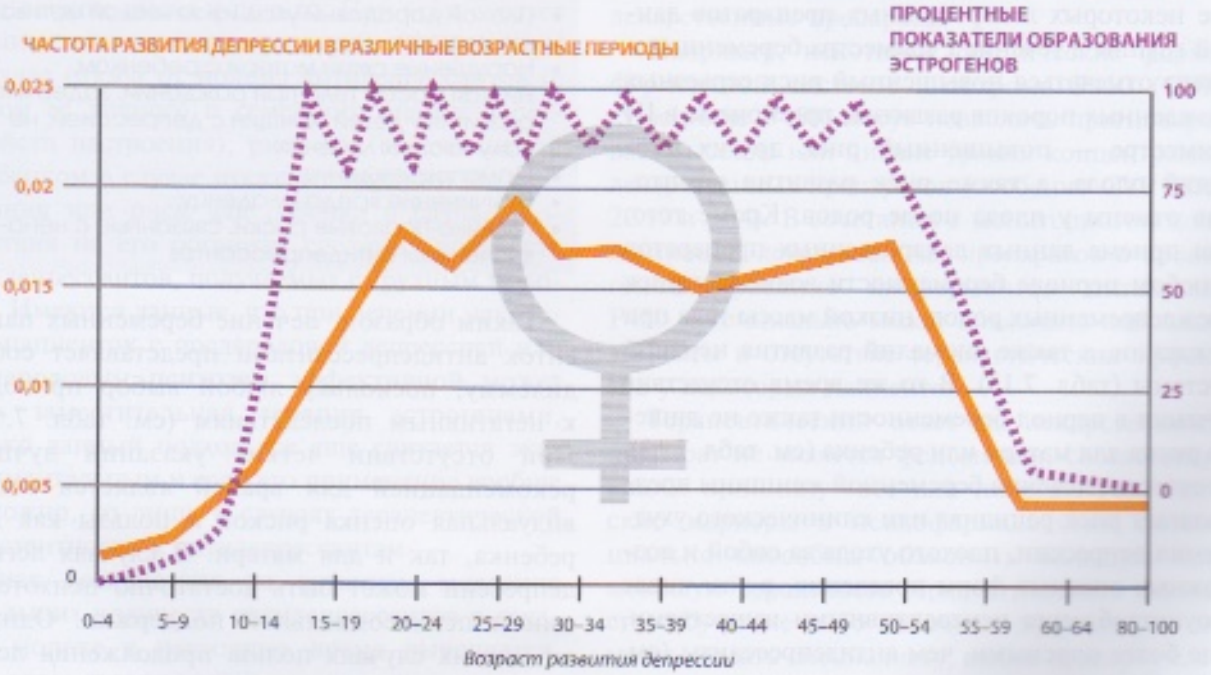


Рис. 7.85. Заболеваемость депрессией у женщин на протяжении жизненного цикла. Показатели заболеваемости депрессией у женщин отражают изменения концентрации эстрогенов на протяжении жизненного цикла. По мере повышения концентрации эстрогенов в период полового созревания, частота развития депрессии возрастает. В период менопаузы частота развития депрессии снижается, в то время как уровень эстрогена падает. Таким образом, до полового созревания и после менопаузы частота возникновения депрессии у женщин соответствует таковой у мужчин (рис. 7.84). В течение детородного возраста, когда уровень эстрогенов высок и циклически колеблется, частота возникновения депрессии у женщин в 2-3 раза выше, чем у мужчин (рис. 7.84)

(рис. 7.85). Поскольку уровень эстрогенов во время полового созревания повышается, частота возникновения депрессии у женщин резко возрастает, а после менопаузы снова снижается (см. рис. 7.85). Таким образом, до полового созревания и после менопаузы частота возникновения депрессии у женщин соответствует таковой у мужчин. В течение детородного возраста, когда уровень эстрогенов высок и циклически колеблется, частота возникновения депрессии у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин (сравните рис. 7.84 и 7.85). Выбор антидепрессанта для женщин в период перименопаузы или после менопаузы обсуждался в разделе, посвященном ИОЗСН.

Депрессия и ее лечение у женщин детородного возраста, а также в период беременности

Одной из наиболее спорных проблем современной психофармакологии является до конца не решенная проблема выбора терапевтических вмешательств и мер по профилактике рецидивов при большом депрессивном расстройстве у женщин детородного возраста, то есть у тех женщин, которые могут быть беременны либо могут забеременеть. Каковы риски лечения для ребенка? Некоторые антидепрессанты могут представлять опасность для плода. Так, при приеме некоторых лекарственных препаратов данной группы в течение I триместра беременности может отмечаться повышенный риск серьезных врожденных пороков развития, при приеме в III триместре — повышенный риск других аномалий плода, а также риск развития симптомов отмены у плода после родов. Кроме того, при приеме данных лекарственных препаратов в любом периоде беременности возможен риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, а также аномалий развития нервной системы (табл. 7.13). В то же время отсутствие лечения в период беременности также не лишено риска для матери или ребенка (см. табл. 7.13). Отсутствие лечения беременной женщины предполагает риск рецидива или клинического ухудшения депрессии, плохого ухода за собой и возможных опасных форм поведения, в том числе злоупотребления психоактивными веществами, еще более опасными, чем антидепрессанты (см. табл. 7.13). Известно, что при лечении молодых мам антидепрессантами существует риск повышения суицидальных тенденций. Однако риск суицида существует и в тех случаях, когда серьезные депрессии у матерей любого возраста не лечатся антидепрессантами (см. табл. 7.13). Отсутствие лечения матери создает также многочисленные риски для ребенка. Сюда относят риск плохого дородового ухода из-за низкой мотивации у матери, риск низкой массы тела при рождении, риск ранней задержки развития, риск нарушения связи матери с ребенком и даже риск причинения вреда детям со стороны матерей с тяжелыми депрессиями в послеродовом периоде (см. табл. 7.13).

Таблица 7.13. Риски при применении и неназначении антидепрессантов во время беременности

Риски при применении антидепрессантов
• Врожденные пороки сердца (особенно при приеме пароксетина в I триместре беременности). • Стойкая легочная гипертензия новорожденных (прием СИОЗС в III триместре). • Неонатальный синдром отмены (прием СИОЗС в III триместре). • Преждевременные роды, низкая масса тела при рождении. • Аномалии развития нервной системы. • Повышение суицидальных тенденций при приеме антидепрессантов пациентками в возрасте до 25 лет. • Медико-правовые риски, связанные с применением антидепрессантов
Риски при неназначении антидепрессантов
• Рецидив большой депрессии. • Повышение суицидальных тенденций при неназначении антидепрессантов. • Плохой уход за собой. • Плохой дородовый уход из-за низкой мотивации матери. • Нарушение связи матери с ребенком. • Низкая масса тела при рождении, задержка развития у детей женщин с депрессией, не получающих лечения. • Самоповреждения. • Причинение вреда младенцу. • Медико-правовые риски, связанные с неназначением антидепрессантов

Таким образом, лечение беременных пациенток антидепрессантами представляет собой дилемму, поскольку любой выбор приводит к негативным последствиям (см. табл. 7.13). При отсутствии четких указаний лучшей рекомендацией для врачей является индивидуальная оценка рисков и пользы как для ребенка, так и для матери. В случаях легкой депрессии может быть достаточно психотерапии и психосоциальной поддержки. Однако во многих случаях польза продолжения лечения антидепрессантами во время беременности превышает риски. L-метилфолат и фолиевая кислота назначаются многим женщинам в качестве пренатальных витаминов и признаются безопасными большинством экспертов. Известно, что пациенты с униполярной или биполярной депрессией могут

быть склонны к импульсивному поведению (особенно дети и подростки). Поэтому с девушками и женщинами детородного возраста имеет смысл провести консультации о противозачаточных средствах, чтобы уменьшить риск незапланированных беременностей и приема антидепрессантов в I триместре беременности.

Лечение депрессии в послеродовом периоде и в период грудного вскармливания

А что насчет приема антидепрессантов в послеродовом периоде, когда мать вскармливает ребенка грудью и ухаживает за ним? Это период повышенного риска возникновения или рецидива эпизода большой депрессии у женщин (рис. 7.83). Должна ли мать с депрессией избегать приема антидепрессантов, чтобы предотвратить риск поступления лекарств в организм младенца с грудным молоком? А что насчет матери с депрессией в анамнезе, которая в настоящее время находится в ремиссии и принимает соответствующее решение, сопоставляя риск возможного рецидива депрессии с риском поступления антидепрессантов в организм ребенка с грудным молоком? В подобных ситуациях нет однозначных указаний, которые были бы применимы во всех случаях. В каждой конкретной ситуации должно учитываться индивидуальное соотношение риска и пользы. При этом следует принимать во внимание риск рецидива у матери в случае отказа от приема антидепрессантов (с учетом ее личного и семейного анамнеза расстройств настроения), риск для ее отношений с ребенком в случае отказа от грудного вскармливания или риск для ребенка в случае воздействия на его организм следовых количеств антидепрессантов, получаемых с грудным молоком. Имеются данные, что при лечении некоторых пациенток с послеродовой депрессией или послеродовым психозом эффективной может быть заместительная терапия эстрогенами, однако данный подход все еще считается экспериментальным и если его применение вообще возможно, то лишь в случаях терапевтической резистентности к антидепрессантам.

Риск воздействия на организм младенца небольших количеств антидепрессантов в грудном молоке в настоящее время выясняется. При этом совершенно очевидно, что у матери с послеродовой депрессией в анамнезе, которая после следующей беременности отказывается принимать антидепрессанты, риск рецидива депрессии составляет 67% в случае отсутствия лечения. Если же она принимает антидепрессанты после родов, данный риск уменьшается в десять раз. Кроме того, до 90% всех послеродовых психозов и эпизодов биполярного расстройства развиваются в течение первых 4 нед после родов. Таким пациенткам с высоким риском требуется надлежащее лечение их расстройства настроения, поэтому решение в подобных случаях должно состоять не в том, следует ли лечить мать, а в том, следует ли кормить грудью.

Выбор антидепрессанта, основанный на данных генетического тестирования

Генетическое тестирование потенциально может помочь как с диагностикой психических расстройств, так и с выбором психотропных препаратов. Генотипирование уже внедрено в других областях медицины, а в настоящее время находится на пороге внедрения в повседневную практику в сфере психического здоровья. Эксперты предвидят, что в недалеком будущем большинство пациентов будут иметь полные расшифровки их геномов в составе постоянных электронных медицинских карт. Однако уже сейчас в различных лабораториях можно осуществить генотипирование многочисленных генов, которые могут быть связаны с психическими расстройствами и терапевтическим ответом на лекарственные препараты.

Например, некоторые генетические формы ферментной системы цитохрома P450 (CYP, cytochrome P450) могут позволить прогнозировать высокие или низкие уровни концентраций лекарственных препаратов (особенно CYP 2D6, 2C19 и 3A4). В сочетании с мониторингом концентраций лекарственных препаратов в крови, генотипирование изоферментов цитохрома P450 потенциально может объяснить побочные эффекты и отсутствие терапевтических эффектов у некоторых пациентов.

Терапевтический ответ на лекарственный препарат не является феноменом, соответствующим принципу «все или ничего». Генетические маркеры в психофармакологии потенциально способны объяснить бóльшую или меньшую вероятность терапевтического ответа, его отсутствие либо побочные эффекты, но не могут указать специалисту, какой препарат следует назначить конкретному пациенту. Скорее, эта информация может подсказать, предрасположен ли пациент к терапевтическому ответу и хорошей переносимости лекарственного препарата или нет. В сочетании с анализом терапевтического ответа на назначаемые в прошлом лекарственные препараты, данная информация

Таблица 7.14. Генетическое тестирование: гены, которые могут помочь в принятии терапевтических решений

Ген	Белок	Биологическая функция	Потенциальное терапевтическое применение
Вариант SLC 6A4	SERT	Обратный захват серотонина	Плохой терапевтический ответ, медленный ответ, плохая переносимость СИОЗС/ИОЗСН
Вариант $5HT_{2c}$	$5HT_{2c}$-рецепторы	Регулирует высвобождение дофамина и норадреналина	Плохой терапевтический ответ, плохая переносимость атипичных антипсихотиков
Вариант DRD_2	D_2-рецепторы	Опосредует позитивные симптомы психоза и двигательные нарушения при паркинсонизме	Плохой терапевтический ответ, плохая переносимость атипичных антипсихотиков
Вариант COMT Val	Фермент COMT	Регулирует концентрацию дофамина в префронтальной коре; метаболизирует дофамин и норадреналин	Ухудшение исполнительных функций
Вариант MTHFR T	Фермент MTHFR T	Регулирует концентрацию L-метилфолата и метилирование	Ухудшение исполнительных функций, особенно при сочетании с вариантом COMT Val

поможет врачу составить программу лечения, которая будет иметь больше шансов на успех, но тем не менее не гарантирует эффективности и хорошей переносимости. Одни называют этот процесс взвешиванием доказательств, другие — уравновешиванием, поскольку генетическая информация помогает принять решение о назначении лекарственных препаратов, но не обязательно диктует единственный обоснованный выбор.

Примеры приведены в табл. 7.14, где представлены несколько генов-кандидатов, информация о которых потенциально полезна при рассмотрении различных возможностей лечения пациентов с терапевтически резистентной депрессией. Эта область психофармакологии развивается довольно быстро и в течение следующих нескольких лет, вероятно, будет оказывать большое влияние на выбор лекарственных препаратов.

Должны ли комбинации антидепрессантов быть стандартом лечения униполярного большого депрессивного расстройства?

Парадигма последовательного назначения курсов монотерапии, каждый из которых имеет единственный механизм терапевтического действия при большой депрессии, быстро меняется на одновременное использование нескольких фармакологических механизмов, что часто обеспечивается двумя или более лекарственными препаратами. Это обусловлено разочаровывающим количеством пациентов с эпизодом большой депрессии, достижение и поддержание ремиссии у которых потребовало четырех последовательных курсов лечения (см. рис. 7.4) и длительного времени (см. рис. 7.6). В этом отношении принцип аналогичен таковому при лечении биполярного расстройства, которое, как правило, требует назначения более чем одного лекарственного препарата, а также таких болезней, как ВИЧ-инфекция и туберкулез. В случае лечения депрессии вопрос состоит даже не в том, следует ли одновременно сочетать несколько фармакологических механизмов при терапевтически резистентных депрессиях, а в том, следует ли прибегать к сочетанию нескольких механизмов и/или лекарственных препаратов значительно раньше или даже начинать лечение с этого. Несколько конкретных предложений по комбинациям антидепрессантов представлены на рис. 7.86–7.88. Возможно множество других сочетаний лекарственных препаратов, но эти конкретные комбинации широко применяются, даже с учетом недостаточного количества полученных в клинических исследованиях данных, которые подтверждали бы их бóльшую эффективность. Тем не менее практикующие врачи могут найти эти предложения полезными для лечения некоторых пациентов.

Различные варианты монотерапии с одним или несколькими механизмами действия уже обсуждались в этой главе достаточно широко. Также были упомянуты несколько комбинаций СИОЗС/ИОЗСН с другими препаратами, такими как атипичные антипсихотики (также широ-

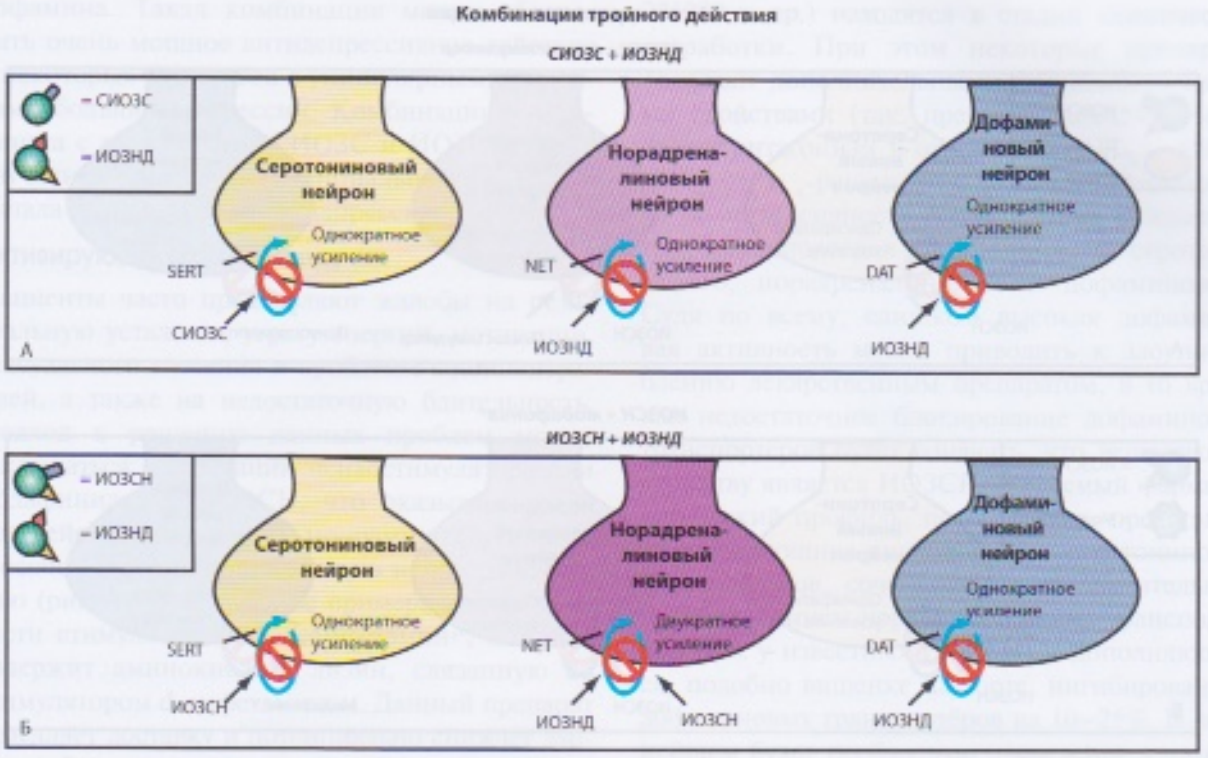


Рис. 7.86. Героические комбинации, часть 1: СИОЗС/ИОЗСН в сочетании с ИОЗНД. Сочетанное применение селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНД) приводит к однократному усилению серотониновой, норадреналиновой и дофаминовой нейротрансмиттерных систем. Сочетанное применение ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) с ИОЗНД приводит к однократному усилению серотониновой и дофаминовой нейротрансмиттерных систем, а также к двукратному усилению норадреналиновой нейротрансмиттерной системы

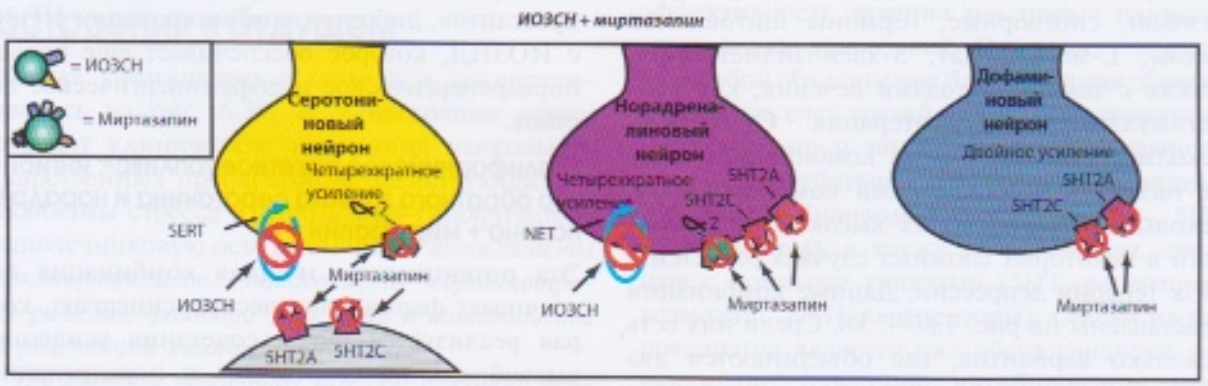


Рис. 7.87. Героические комбинации, часть 2: «Калифорнийское ракетное топливо». Сочетание ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) с миртазапином теоретически обладает высокой степенью синергии. При применении данной комбинации имеет место сочетание множества воздействий на серотониновую и норадреналиновую нейротрансмиттерные системы: блокирование обратного захвата норадреналина, блокирование α_2-рецепторов, блокирование обратного захвата серотонина, антагонизм в отношении $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов. Происходит четырехкратное усиление серотониновой нейротрансмиттерной системы (блокирование обратного захвата серотонина, антагонизм в отношении α_2-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов). Норадреналиновая нейротрансмиссия также усиливается четырехкратно (блокирование обратного захвата норадреналина, антагонизм в отношении α_2-, $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов). Работа дофаминовой нейротрансмиттерной системы может усилиться двукратно (за счет антагонизма в отношении $5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторов)

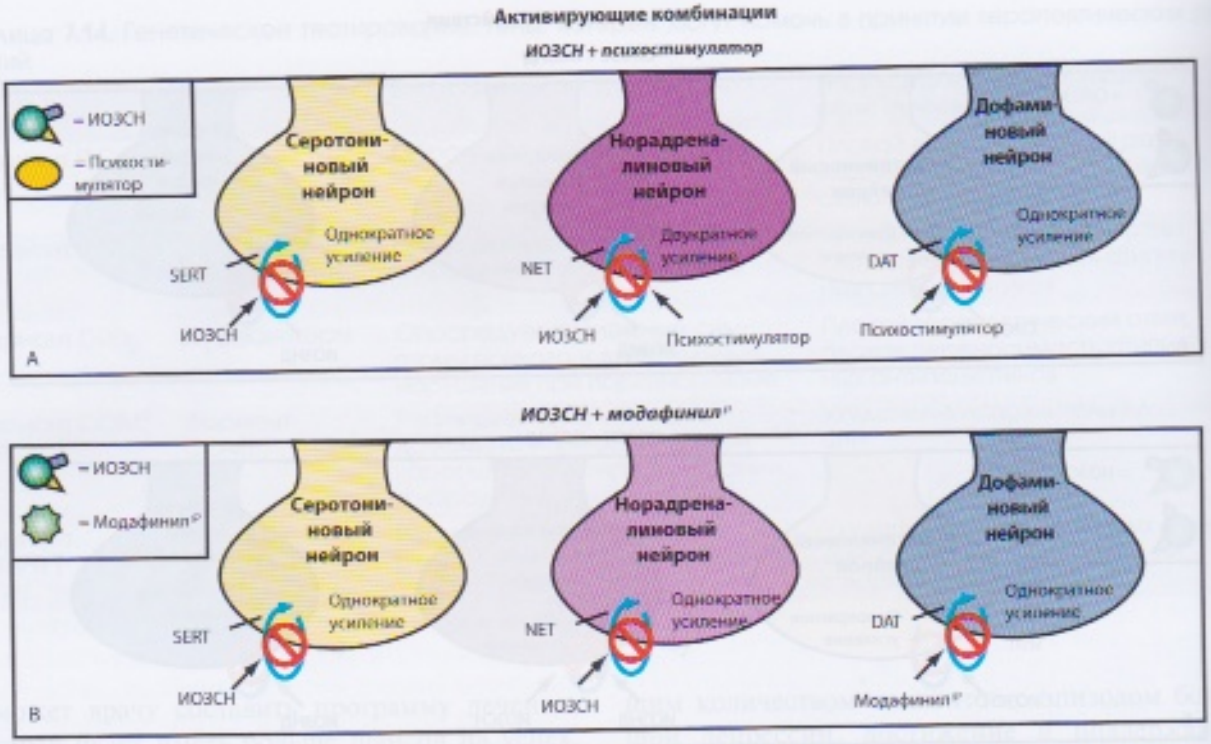


Рис. 7.88. Героические комбинации, часть 3: ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) в сочетании с психостимулятором или модафинилом. Сочетание ИОЗСН с психостимулятором приводит к однократному усилению работы серотониновой и дофаминовой нейротрансмиттерных систем, а также к двукратному усилению норадреналиновой нейротрансмиттерной системы. При сочетании ИОЗСН с модафинилом* происходит однократное усиление серотониновой и норадреналиновой нейротрансмиттерных систем за счет ИОЗСН, а также однократное усиление дофаминовой нейротрансмиттерной системы за счет модафинила*

ко обсуждалось в главе 5), литий, буспирон, тразодон, снотворные, гормоны щитовидной железы, L-метилфолат, S-аденозилметионин, а также с такими методами лечения, как нейростимуляция и психотерапия. Существует несколько дополнительных комбинаций, которые называют «героическими комбинациями», поскольку известно об их высокой эффективности в некоторых сложных случаях резистентной к терапии депрессии. Данные комбинации представлены на рис. 7.86–7.88. Среди них есть несколько вариантов, где объединяются два антидепрессанта.

Комбинация тройного действия: СИОЗС/ИОЗСН + ИОЗНД

Если увеличение концентрации одного нейромедиатора хорошо, а двух — лучше, может быть, увеличение концентраций трех нейромедиаторов — еще лучше (см. рис. 7.86). Антидепрессивная терапия тройного действия с модулированием всех трех моноаминов (серотонина, дофамина и норадреналина) может иметь место либо при сочетании СИОЗС с ИОЗНД, что является, пожалуй, самым популярным сочетанием в американской психофармакологии антидепрессантов, либо при комбинировании ИОЗСН с ИОЗНД, которое обеспечивает еще большее норадренергическое и дофаминергическое действие.

«Калифорнийское ракетное топливо»: ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина + миртазапин

Эта потенциально мощная комбинация обеспечивает фармакологическую синергию, которая реализуется путем сочетания усиленного высвобождения серотонина и норадреналина, достигаемого за счет ингибирования обратного захвата этих двух нейромедиаторов с помощью ИОЗСН, с дезингибированием высвобождения серотонина и норадреналина, достигаемым за счет имеющегося у миртазапина антагонизма к α_2-рецепторам (см. рис. 7.87). Возможно даже, что дополнительные продофаминергические эффекты являются результатом сочетания блокирования обратного захвата норадреналина в префронтальной коре за счет ИОЗСН с действием миртазапина на $5HT_{2C}$-рецепторы, приводящим к дезингибированию высвобождения

дофамина. Такая комбинация может обеспечить очень мощное антидепрессивное действие у некоторых пациентов с униполярными эпизодами большой депрессии. Комбинации миртазапина с различными СИОЗС и ИОЗСН также изучались в качестве потенциальных вариантов начала лечения большой депрессии.

Активирующие комбинации

Пациенты часто предъявляют жалобы на резидуальную усталость, утрату энергии, мотивации, сексуального влечения и проблемы с концентрацией, а также на недостаточную бдительность. Подход к решению данных проблем может заключаться в сочетании психостимулятора или модафинила® с ИОЗСН, что оказывает тройное действие на систему моноаминов, усиливая в особой степени дофаминовую нейротрансмиссию (рис. 7.88). В качестве примера можно привести стимулятор лисдексамфетамин®, который содержит аминокислоту лизин, связанную со стимулятором d-амфетамином. Данный препарат замедляет доставку и потенциально снижает злоупотребление d-амфетамином после прекращения перорального приема. Лисдексамфетамин® находится в поздней стадии клинических испытаний в качестве лекарственного средства, аугментирующего СИОЗС/ИОЗСН при лечении терапевтически резистентной депрессии.

Лечение расстройств настроения в будущем

Как уже упоминалось в главе 6 и демонстрировалось на рис. 6.39, Б, в настоящее время проходят клинические испытания нескольких лекарственных препаратов, воздействующих на механизмы стресса и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, в том числе *антагонисты глюкокортикоидов*, *антагонисты кортикотропин-рилизинг-фактора 1-го типа* и *антагонисты 1B-рецепторов вазопрессина*.

Ингибиторы обратного захвата тройного действия или *ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина* проходят клинические испытания. Возможно, этим препаратам удастся подтвердить предположение, если один механизм хорош (то есть СИОЗС), а два механизма лучше (то есть ИОЗСН), то воздействие на все три компонента моноаминовой нейротрансмиттерной системы окажется наилучшим с точки зрения эффективности. Несколько различных ингибиторов обратного захвата тройного действия (например, амитифидин, GSK-372475, BMS-820836, тазофензин, PRC200-SS, SEP-225289 и др.) находятся в стадии клинической разработки. При этом некоторые препараты обладают дополнительными фармакологическими свойствами (так, препарат LuAA24530 проявляет антагонизм в отношении $5HT_{2C}$-, $5HT_3$-, $5HT_{2A}$- и α_{1A}-рецепторов), и все они отличаются по интенсивности блокирования каждого из трех транспортёров моноаминов — серотонинового, норадреналинового и дофаминового. Судя по всему, слишком высокая дофаминовая активность может приводить к злоупотреблению лекарственным препаратом, в то время как недостаточное блокирование дофаминовых транспортёров будет означать, что вещество по существу является ИОЗСН. Желаемый фармакологический профиль, по-видимому, представляет собой мощное ингибирование серотониновых транспоретров, сочетающееся со значительным ингибированием норадреналиновых транспортёров (как у известных ИОЗСН) и дополняющееся, подобно вишенке на торте, ингибированием дофаминовых транспортёров на 10–25%. В дальнейшем будет необходимо проведение клинических исследований, чтобы выяснить, обладает ли какой-либо препарат тройного действия преимуществом по сравнению с СИОЗС или ИОЗСН при лечении депрессии.

Мультимодальные препараты

Судя по всему, сочетание нескольких видов моноаминергического действия может повысить эффективность лечения некоторых пациентов, страдающих депрессией. Оно может представлять собой объединение блокирования обратного захвата (за счет воздействия на серотониновые, дофаминовые и норадреналиновые транспортёры) с воздействием на рецепторы, связанные с G-белком (например, $5HT_{1A}$-, $5HT_{2C}$-, $5HT_7$-, α_2-рецепторы), а также на рецепторы, связанные с ионными каналами ($5HT_3$-рецепторы и, возможно, NMDA-рецепторы). Одним из таких препаратов является уже обсуждавшийся ранее вилазодон® (сочетание ингибирования серотониновых транспортёров с частичным агонизмом в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов) (см. рис. 7.24). Другим мультимодальным лекарственным препаратом, проходящим завершающие стадии клинических испытаний, является вортиоксетин (LuAA21004) (рис. 7.89) (на момент издания данной книги на русском языке вортиоксетин уже зарегистрирован в США и РФ. — *Примеч. ред.*). Вортиоксетин оказывает воздействие на все три моноаминовые нейротрансмиттерные системы за счет сочетания пяти фармакологических механизмов: блокирование обратного захвата серото-

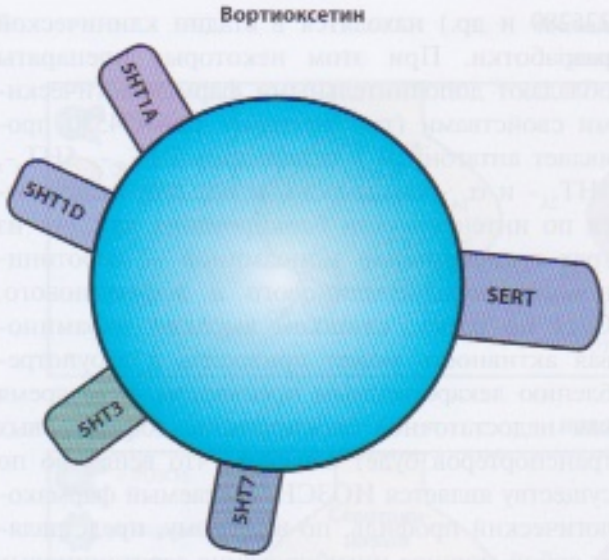


Рис. 7.89. Вортиоксетин. Вортоксетин — антидепрессант, проходящий последние фазы клинических испытаний (на момент издания данной книги на русском языке вортиоксетин уже зарегистрирован в США и РФ. — *Примеч. ред.*). Он является ингибитором обратного захвата серотонина, а также воздействует на ряд серотониновых рецепторов, в том числе на $5HT_{1A}$- (частичный агонист), $5HT_{1B/D}$- (частичный агонист), $5HT_3$- (антагонист) и $5HT_7$-рецепторы (антагонист)

нина (то есть ингибирование серотониновых транспортёров), воздействие на рецепторы, связанные с G-белком (частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$- и $5HT_{1B/D}$-рецепторов, антагонизм в отношении $5HT_7$-рецепторов), и воздействие на рецепторы, связанные с ионными каналами (антагонизм в отношении $5HT_3$-рецепторов). В моделях на животных вортиоксетин увеличивает высвобождение 5 различных нейромедиаторов, то есть он обладает не только тройным действием на моноаминовую нейротрансмиттерную систему (то есть увеличение высвобождения серотонина, норадреналина и дофамина), но и увеличивает высвобождение ацетилхолина и гистамина. Говоря о клинических свойствах вортиоксетина, следует отметить, что данный препарат способен обеспечивать антидепрессивный эффект, не вызывая сексуальной дисфункции. Фармакологические свойства вортиоксетина дают основание предполагать либо возможность прокогнитивных эффектов, либо более выраженный антидепрессивный эффект по сравнению с лекарственными препаратами, обладающими меньшим количеством фармакологических механизмов и, соответственно, воздействующими на меньшее количество нейротрансмиттерных систем. Для подтверждения теоретически возможных перспектив вортиоксетина в качестве антидепрессанта требуется проведение дальнейших клинических исследований.

Блокирование NMDA-рецепторов

Одним из самых интересных открытий последних лет стало наблюдение, что инфузии субанестетических доз кетамина могут оказывать немедленное антидепрессивное действие при резистентных к лечению униполярных или биполярных депрессиях, а также способны сразу же приводить к уменьшению суицидальных мыслей. К сожалению, эффект сохраняется не более чем в течение нескольких дней. Однако это направило усилия исследователей на поиск перорального кетаминоподобного препарата, который мог бы обеспечивать быстрое начало действия и устойчивый продолжительный эффект при лечении резистентных к терапии пациентов.

Кетамин (рис. 7.90) действует как ингибитор открытых каналов глутаматных NMDA-

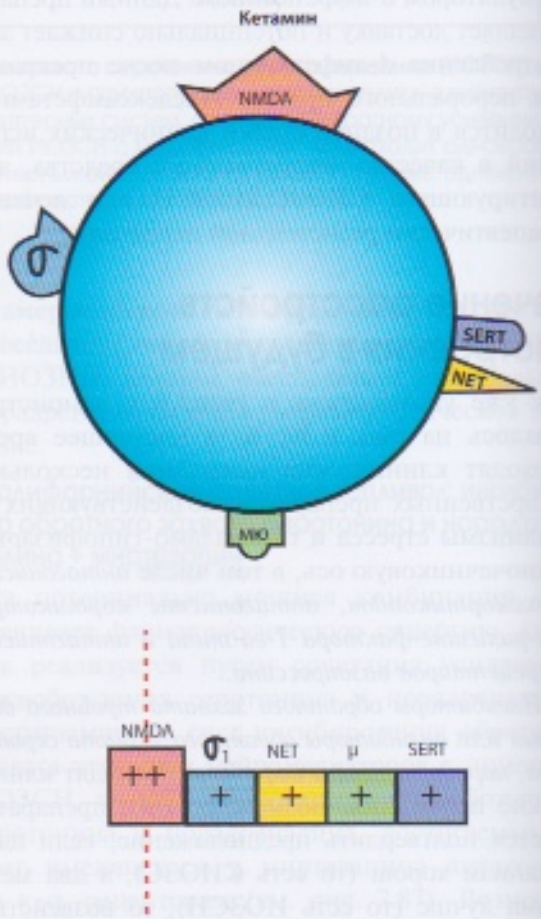


Рис. 7.90. Кетамин. В настоящее время кетамин изучается в качестве потенциально полезного лекарственного средства при лечении депрессии. Кетамин является антагонистом NMDA-рецепторов, оказывая в дополнение к этому слабое воздействие на σ_1-рецепторы, норадреналиновые транспортёры (NET), опиоидные μ-рецепторы и серотониновые транспортёры (SERT). NMDA — N-метил-D-аспартат

Рис. 7.91. Место действия кетамина. Кетамин связывается с открытоканальной конформацией NMDA-рецептора. Говоря более конкретно, он связывается с участком внутри кальциевого канала данного рецептора. Это место часто называют фенциклидиновым участком, поскольку здесь также происходит связывание фенциклидина. Блокирование NMDA-рецепторов может предотвратить возбуждающее действие глутамата, что рассматривается в качестве возможного терапевтического механизма при лечении депрессии. Кетамин продемонстрировал быстро развивающиеся краткосрочные антидепрессивные эффекты в моделях на животных и в исследованиях, проведенных на людях. NMDA — N-метил-D-аспартат

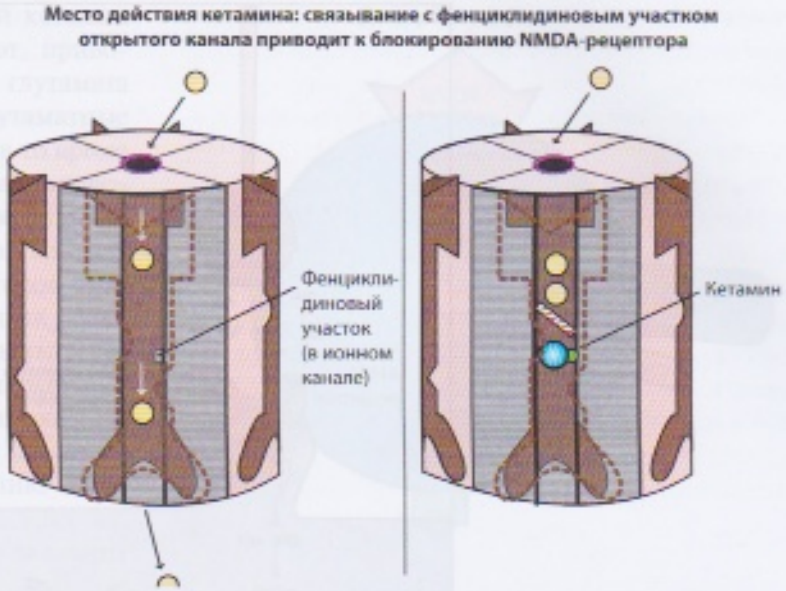
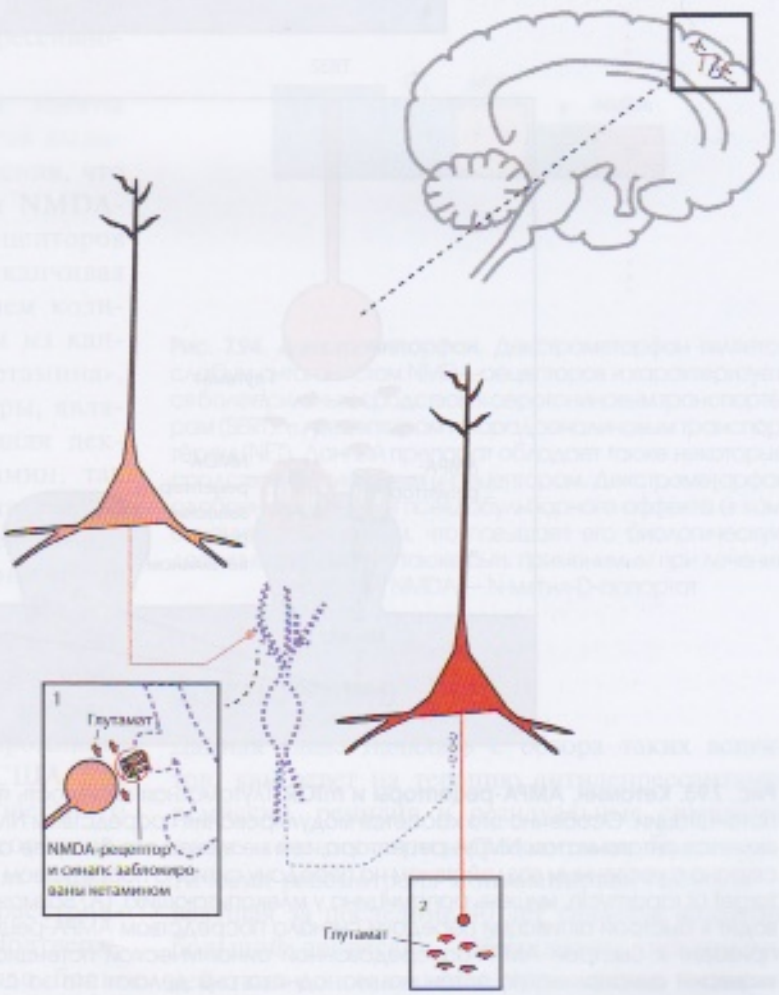


Рис. 7.92. Механизм действия кетамина. На данном рисунке показаны два корковых глутаматергических пирамидных нейрона и вставочный ГАМКергический нейрон. (1) Если NMDA-рецептор, расположенный на вставочном ГАМКергическом нейроне, заблокирован кетамином, это предотвращает возбуждающее действие глутамата здесь. Таким образом, ГАМКергический нейрон инактивируется и не высвобождает γ-аминомасляную кислоту (поэтому нейрон обозначен здесь пунктиром). (2) Связывание γ-аминомасляной кислоты со вторым корковым глутаматергическим пирамидным нейроном в норме ингибирует высвобождение глутамата. Отсутствие γ-аминомасляной кислоты приводит к дезингибированию нейрона и усилению высвобождения глутамата. NMDA — N-метил-D-аспартат



рецепторов (рис. 7.91), что приводит к последующему высвобождению глутамата (рис. 7.92). Действия кетамина на NMDA-рецепторы не сильно отличаются от того, что гипотетически происходит с NMDA-синапсами при шизофрении вследствие аномалий развития нервной системы (см. рис. 4.29, Б). Поэтому не удивительно, что прием кетамина людьми приводит к развитию шизофреноподобного синдрома. При инфузии в субанестетических дозах в ходе

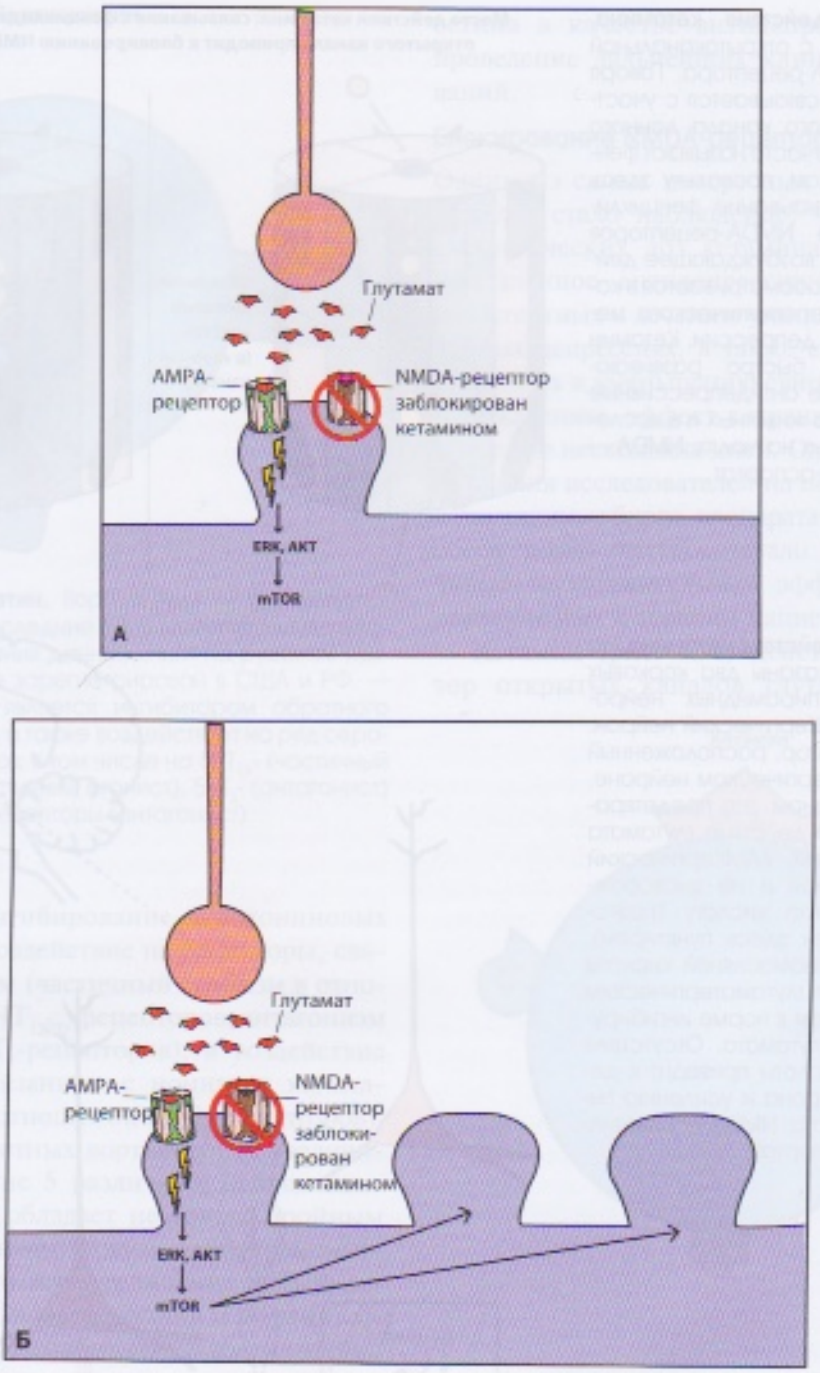


Рис. 7.93. Кетамин, AMPA-рецепторы и mTOR. Глутаматная активность является мощным модулятором синаптической потенциации. Особенно это касается модулирования посредством NMDA-рецепторов и AMPA-рецепторов. Кетамин является антагонистом NMDA-рецептора; тем не менее его быстрое антидепрессивное действие также может быть связано с косвенным воздействием на передачу сигнала посредством AMPA-рецепторов и на путь mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих). (А) Возможно, что блокирование NMDA-рецепторов приводит к быстрой активации передачи сигнала посредством AMPA-рецепторов и пути mTOR. (Б) Это, в свою очередь, приводит к быстрой AMPA-опосредованной синаптической потенциации. Традиционные антидепрессанты также вызывают синаптическую потенциацию, однако они делают это за счет развивающихся в дальнейшем изменений во внутриклеточной системе передачи сигнала. Это может объяснить разницу в сроках развития антидепрессивного эффекта при применении кетамина и традиционных антидепрессантов. AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA — N-метил-D-аспартат

исследований пациентов с депрессией кетамин не вызывает психоз, но, как полагают, приводит к нисходящему высвобождению глутамата (рис. 7.92), который стимулирует глутаматные рецепторы подтипов AMPA и mGluR, в то время как NMDA-рецепторы оказываются заблокированы кетамином. Одна из гипотез, объясняющих антидепрессивное действие кетамина, состоит в том, что стимуляция AMPA-рецепторов сначала активирует каскад передачи сигнала ERK/AKT (рис. 7.93, А). Это в свою очередь запускает путь mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих) (см. рис. 7.93, А), вызывая экспрессию синаптических белков и приводя к увеличению плотности дендритных шипиков (см. рис. 7.93, Б), что можно наблюдать вскоре после введения кетамина животным. Предполагают, что это увеличение плотности дендритных шипиков приводит к быстрому началу антидепрессивного действия.

Таким образом, исследователи заняты поиском других препаратов, способных вызывать те же фармакологические изменения, что и кетамин, начиная с блокирования NMDA-рецепторов, стимуляции AMPA-рецепторов и различных mGlu-рецепторов, заканчивая индукцией пути mTOR и увеличением количества дендритных шипиков. Одним из кандидатов на роль «перорального кетамина», воздействующего на NMDA-рецепторы, является лекарственное средство от кашля декстрометорфан (рис. 7.94). Как кетамин, так и декстрометорфан воздействуют не только на NMDA-рецепторы, но и на σ-рецепторы, опиоидные μ-рецепторы, серотониновые и норадреналиновые транспортёры, хотя и с разным сродством (сравните рис. 7.90 и 7.94). Декстрометорфан в сочетании с хинидином (для предотвращения метаболизма в декстрофан, который не может эффективно проникать в головной мозг) применяется в США для лечения нестабильного аффекта, известного как псевдобульбарный аффект. Теоретически данный лекарственный препарат может быть эффективным и при других расстройствах настроения и аффекта, но для подтверждения этого факта требуется гораздо больше клинических исследований. Ранние фазы клинических испытаний проходит ряд других лекарственных препаратов, действующих на NMDA-рецепторы, которые потенциально могут оказаться быстродействующими кетаминоподобными антидепрессантами.

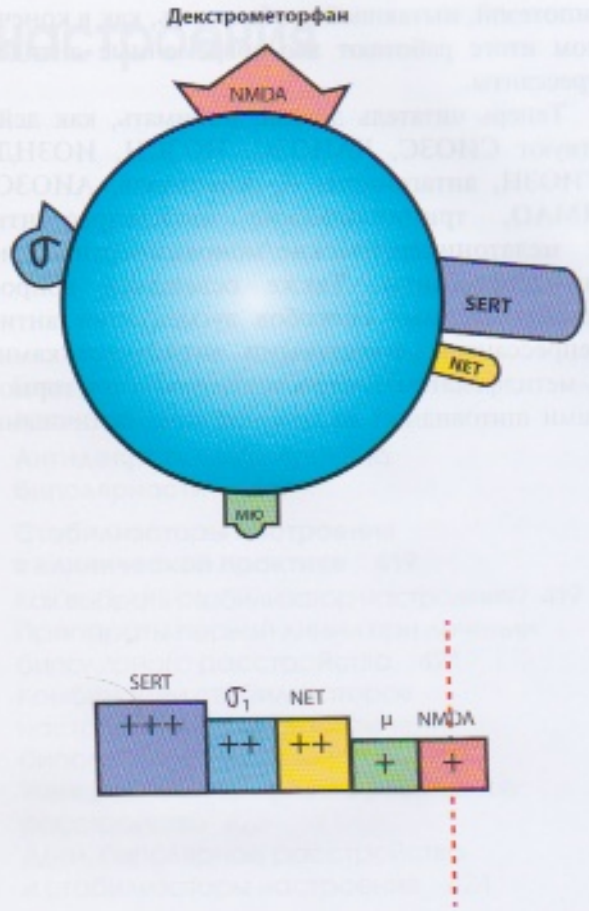


Рис. 7.94. Декстрометорфан. Декстрометорфан является слабым антагонистом NMDA-рецепторов и характеризуется более сильным сродством к серотониновым транспортёрам (SERT), σ_1-рецепторам и норадреналиновым транспортёрам (NET). Данный препарат обладает также некоторым сродством к опиоидным μ-рецепторам. Декстрометорфан одобрен для лечения псевдобульбарного аффекта (в комбинации с хинидином, что повышает его биологическую доступность) и может также быть применимым при лечении депрессии. NMDA — N-метил-D-аспартат

Заключение

Данная глава началась с обзора таких аспектов, как ответ на терапию антидепрессантами, ремиссия, рецидив и резидуальные симптомы после лечения антидепрессантами. Была критически рассмотрена моноаминовая гипотеза — ведущая за последние 40 лет гипотеза развития большой депрессии. Обсуждались механизмы действия основных антидепрессантов — десятков отдельных лекарственных препаратов с различными механизмами действия. Были описаны действия этих лекарственных средств на рецепторы и ферменты. Также была описана гипотеза о модулировании серотонина, дофамина и норадреналина, которая является основной

гипотезой, пытающейся объяснить, как в конечном итоге работают все современные антидепрессанты.

Теперь читатель должен понимать, как действуют СИОЗС, ЧАИОЗС, ИОЗСН, ИОЗНД, СИОЗН, антагонисты α_2-рецепторов, АИОЗС, ИМАО, трициклические антидепрессанты и мелатонинергические/моноаминергические антидепрессанты. Также освещался вопрос многочисленных способов аугментации антидепрессантов: атипичными антипсихотиками, L-метилфолатом, S-аденозилметионином, гормонами щитовидной железы, литием, частичными агонистами $5HT_{1A}$-рецепторов, нейростимуляцией, психотерапией, психостимуляторами и сочетанием двух антидепрессантов. Были приведены некоторые рекомендации по выбору и комбинированию антидепрессантов на основе имеющихся у пациентов симптомов в случае отсутствия эффекта от изначально назначенного антидепрессанта. Также были продемонстрированы некоторые варианты комбинаций лекарственных препаратов для лечения таких пациентов. Кроме того, читатель смог заглянуть в будущее в ходе обсуждения множества новых антидепрессантов, находящихся в стадии разработки.

Глава

8

Стабилизаторы настроения

Стабилизатор настроения: разные понимания одного понятия 405

Литий — классический стабилизатор настроения 407

Антиконвульсанты в качестве стабилизаторов настроения 408
Антиконвульсанты с доказанной эффективностью при биполярном расстройстве 409
Антиконвульсанты с неподтвержденной или сомнительной эффективностью при биполярном расстройстве 414

Атипичные антипсихотики — стабилизаторы настроения не только при мании с психотическими симптомами 416

Другие препараты, применяемые при лечении биполярного расстройства 418
Бензодиазепины 418
Модафинил[R] и армодафинил[R] 418
Гормоны и вещества естественного происхождения 418

Антидепрессанты: причина биполярности? 419

Стабилизаторы настроения в клинической практике 419
Как выбрать стабилизатор настроения? 419
Препараты первой линии при лечении биполярного расстройства 421
Комбинации стабилизаторов настроения — стандарт лечения биполярного расстройства 421
Женщины и биполярное аффективное расстройство 423
Дети, биполярное расстройство и стабилизаторы настроения 424

Стабилизаторы настроения будущего 425

Заключение 425

В этой главе будет дано определение стабилизаторам настроения (в русскоязычных источниках для обозначения данной группы лекарственных препаратов употребляются также термины «нормотимики», «тимостабилизаторы» и «тимоизолептики». — *Примеч. ред.*), а также будут рассмотрены разнообразные фармакологические механизмы их действия. Будут обсуждаться принципы применения данных лекарственных препаратов в клинической практике, в том числе стратегии при неэффективности первоначального лечения, а также рациональное сочетание стабилизаторов настроения с другими препаратами. Лечение стабилизаторами настроения обсуждается в данной главе скорее с теоретической, а не с практической точки зрения. Чтобы получить подробную информацию о дозах, побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях, а также о других вопросах, связанных с применением этих препаратов в клинической практике, читателю следует обратиться к лекарственным справочникам (таким как *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*, который является дополнением к данной книге).

Стабилизатор настроения: разные понимания одного понятия

«Стабилизаторов настроения не существует», — FDA.
«Слава стабилизаторам настроения!» — клиницисты.

Так что же такое стабилизатор настроения? Изначально стабилизатор настроения рассматривали как препарат для лечения мании и предупреждения ее рецидива, который таким образом стабилизирует маниакальный полюс биполярного расстройства. Затем понятие «стабилизатор настроения» стали рассматривать во все более широком смысле: сначала это было «что-то, действующее как литий», затем «антиконвульсант, применяемый для лечения биполярного расстройства», а затем и вовсе «атипичный антипсихотик, применяемый для лечения

биполярного расстройства», при этом антидепрессанты стали расценивать как дестабилизаторы настроения. Со всей этой противоречивой терминологией и стремительно увеличивающимся количеством препаратов для лечения биполярного расстройства, термин «стабилизатор настроения» стал настолько запутанным, что органы контроля и некоторые эксперты предлагают использовать другие термины для обозначения лекарственных препаратов, применяемых при лечении биполярного расстройства.

Некоторые специалисты считают, что понятие *стабилизатор настроения* не совсем корректно, поскольку существуют лекарственные препараты, действующие лишь на определенную фазу заболевания, а также препараты, действующие на все 4 фазы (рис. 8.1 и 8.2). Так, препарат может быть ориентирован на манию и лечить сверху, ослабляя симптомы мании, и/или стабилизировать сверху, предотвращая обострения и рецидивы мании (см. рис. 8.1). Более того, препараты могут быть ориентированы на депрессию и лечить снизу, ослабляя симптомы биполярной депрессии, и/или стабилизировать снизу, предотвращая обострения и рецидивы депрессии (см. рис. 8.2). Не все лекарственные препараты с доказанной эффективностью при лечении биполярного расстройства обладают всеми четырьмя терапевтическими свойствами. В этой главе будут обсуждены препараты, обладающие одним или несколькими из этих четырех свойств при лечении биполярного расстройства. Отдавая должное исторически сложившемуся названию, а также ради упрощения, для обозначения этих препаратов в дальнейшем будет использоваться термин «стабилизаторы настроения».

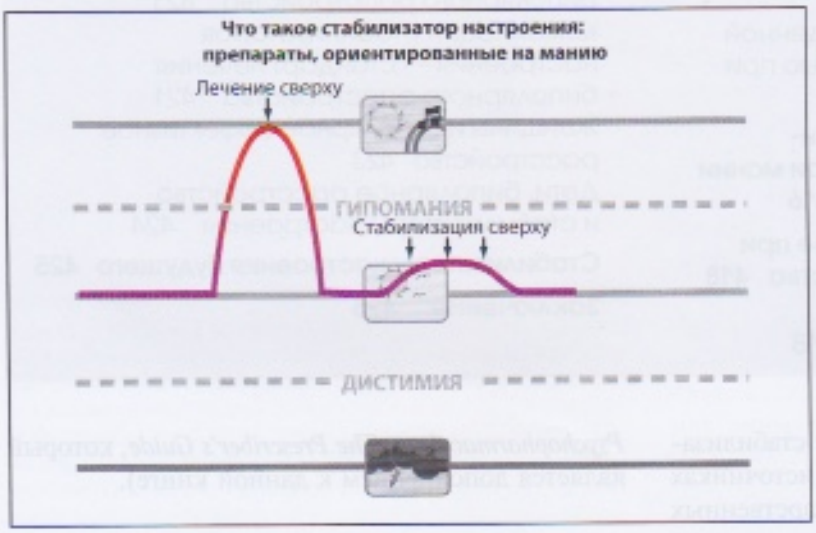


Рис. 8.1. Препараты, ориентированные на манию. Идеальный стабилизатор настроения должен лечить и манию, и биполярную депрессию, а также предотвращать возникновение любой фазы биполярного расстройства. Однако в реальности ни один препарат не способен выполнять все эти задачи. Различные препараты могут быть эффективными при лечении разных фаз биполярного расстройства. Как показано на рисунке, некоторые препараты могут быть ориентированы на манию и, таким образом, способны лечить сверху и/или стабилизировать сверху. Иными словами, они способны предотвращать появление и/или уменьшать выраженность симптомов мании

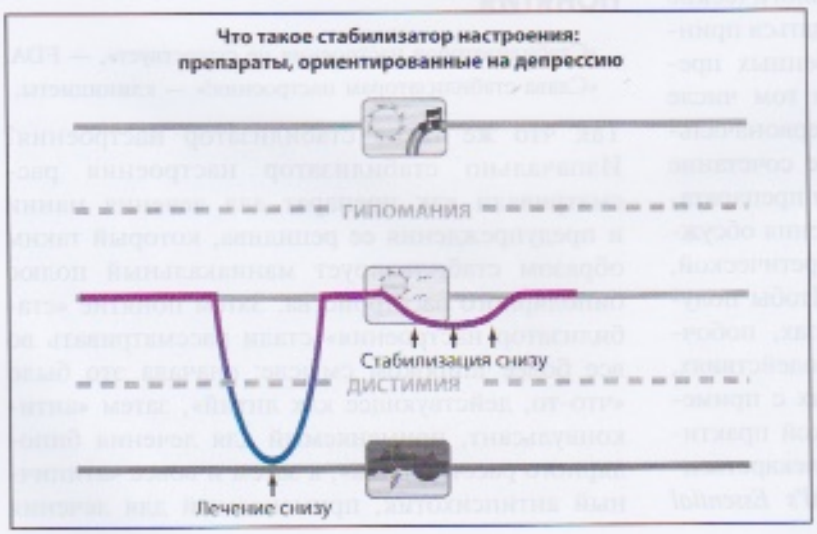


Рис. 8.2. Препараты, ориентированные на депрессию. Как уже отмечалось в комментарии к рис. 8.1, идеальный стабилизатор настроения должен лечить и манию, и биполярную депрессию, а также предотвращать возникновение любой фазы биполярного расстройства. Однако в реальности ни один препарат не способен выполнять все эти задачи. Различные препараты могут быть эффективными при лечении различных фаз биполярного расстройства. Как показано на рисунке, некоторые препараты могут быть ориентированы на депрессию и, таким образом, способны лечить снизу и/или стабилизировать снизу. Иными словами, они способны предотвращать появление и/или уменьшать выраженность симптомов биполярной депрессии

Литий — классический стабилизатор настроения

Вот уже более 50 лет литий является классическим препаратом для лечения биполярного расстройства. Литий — это ион, механизм действия которого до конца еще не изучен. Предполагают, что механизм его действия связан с различными звеньями процессов передачи сигнала, которые лежат за пределами рецепторов к нейромедиаторам (рис. 8.3). Данными звеньями являются вторичные мессенджеры. Так, в фосфатидилинозитоловой системе литий ингибирует фермент инозитолмонофосфатазу. Данный ион также способен модулировать G-белки. А недавние исследования показали, что литий способен регулировать экспрессию генов, отвечающих за синтез факторов роста и нейропластичности за счет воздействия на нижележащие звенья каскадов передачи сигнала, в том числе благодаря ингибированию GSK-3 (glycogen synthase kinase 3, киназа 3 гликогенсинтазы) и протеинкиназы С (см. рис. 8.3).

Так или иначе литий действует, он обладает доказанной эффективностью при лечении маниакальных эпизодов, а также при поддерживающей терапии маниакальных и, в меньшей степени, депрессивных эпизодов. Литий хорошо зарекомендовал себя в предотвращении суицидов у пациентов с расстройствами настроения. Также литий используется при лечении депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве, а также в качестве средства аугментации антидепрессантов при лечении униполярной депрессии, что уже упоминалось в главе 7. Однако официального одобрения контролирующих органов на использование лития в таких целях нет. Множество факторов привело к снижению частоты применения лития в последние годы. В их числе появление в терапевтическом арсенале новых возможностей лечения биполярного расстройства, побочные эффекты лития, а также бремя мониторинга концентрации препарата в крови, неизбежно возникающее при его назначении. Современное использование препаратов лития специалистами отличается от классического его применения в высоких дозах в режиме монотерапии при эйфорической мании. В настоящее время литий применяется в составе комплексной терапии, что зачастую позволяет принимать его однократно, а также назначать более низкие дозы, в случае совместного приема с другими стабилизаторами настроения. Литий обладает сравнимой с вальпроатами и даже более высокой эффективностью при лечении маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов биполярного расстройства, хотя препараты вальпроевой кислоты назначаются значительно чаще. Согласно некоторым спорным и недостаточ-

Рис. 8.3. Механизм действия лития. Несмотря на то что литий является самым ранним препаратом для лечения биполярного расстройства, механизм его действия на сегодняшний день до конца не ясен. Несколько возможных механизмов действия лития представлены на рисунке. Литий может воздействовать на передачу сигнала, предположительно, за счет ингибирования ферментов, являющихся вторичными мессенджерами, таких как инозитолмонофосфатаза (справа); за счет модулирования G-белков (посередине); или же за счет воздействия на различные звенья каскадов передачи сигнала (слева)

Таблица 8.1. Антиконвульсанты, являющиеся стабилизаторами настроения

Препарат	Предполагаемые клинические эффекты				
	эпилепсия	ориентация на манию		ориентация на депрессию	
		лечение сверху	стабилизация сверху	лечение снизу	стабилизация снизу
Вальпроаты	++++	++++	++	+	+/-
Карбамазепин	++++	++++	++	+	+/-
Ламотриджин	++++	+/-	++++	+++	++++
Окскарбазепин/эсликарбазепин	++++		+	+/-	+/-
Рилузол[Р]	+			+	+/-
Топирамат	++++	+/-	+/-		
Зонисамид	++++	+/-	+/-		
Габапентин	++++	+/-	+/-		
Прегабалин	++++	+/-	+/-		
Леветирацетам	++++	+/-	+/-		

но убедительным данным, антиконвульсанты, в том числе и вальпроаты, связаны с риском суицида, в то время как литий снижает частоту самоубийств среди пациентов с биполярным расстройством. Несколько провокационных исследований, проведенных в Австрии, США и Японии, дают основание полагать, что более высокое содержание растворенного в питьевой воде лития, который вымывается дождем из камней и почвы, снижает частоту суицидов и в общей популяции! Другое потенциально возможное применение лития связано с предположением о том, что ингибирование GSK-3 литием теоретически способно угнетать фосфорилирование тау-белков (τ), замедляя образование нейрофибриллярных бляшек и клубков при болезни Альцгеймера. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что литий способен предотвратить прогрессирование легких когнитивных нарушений в болезнь Альцгеймера и снижать концентрацию фосфорилированного τ-белка, особенно при длительном назначении (больше 1 года), даже в низких дозах. Эти данные остаются спорными и нуждаются в дублировании в более масштабных исследованиях. Но такое развитие событий определенно заслуживает дальнейшего наблюдения.

Общеизвестными побочными эффектами препаратов лития являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсия, тошнота, рвота и диарея, а также увеличение массы тела, выпадение волос, акне, тремор, седация, ухудшение когнитивных функций и нарушения координации. Также имеются долгосрочные побочные эффекты со стороны щитовидной железы и почек. У лития очень узкое терапевтическое окно, что требует контроля концентрации препарата в плазме крови. Современное применение препаратов лития зачастую характеризуется дозированием на уровне нижней границы терапевтического окна и сочетанием с другими стабилизаторами настроения.

Антиконвульсанты в качестве стабилизаторов настроения

Основываясь на теории о том, что мания сама по себе может способствовать развитию последующих эпизодов мании, специалистами была проведена логическая параллель между манией и эпилепсией, поскольку известно, что эпилептические припадки сами по себе могут вызывать последующие приступы (так называемая концепция киндлинга, от английского «kindle», разжигать, воспламенять. — *Примеч. ред.*). По этой причине некоторые антиконвульсанты применяются при лечении биполярного расстройства, некоторые из них подтвердили свою эффективность в большей степени, некоторые — в меньшей (табл. 8.1). После того как были опробованы первые антиконвульсанты, карбамазепин и вальпроевая кислота, и их эффективность в лечении маниакальной фазы биполярного расстройства была подтверждена, возникло предположение, что любой антиконвульсант может быть стабилизатором настроения, особенно при мании. Однако эта идея так и осталась недоказанной, поскольку различные антиконвульсанты обладают разными фармакологическими механизмами. Ниже будут рассматриваться антиконвульсанты как с уже доказанной эффективностью при лечении различных фаз биполярного расстройства, так и те лекарственные препараты, эффективность которых вызывает сомнения (см. табл. 8.1).

Антиконвульсанты с доказанной эффективностью при биполярном расстройстве

Вальпроевая кислота

Как и в случае всех антиконвульсантов, точный механизм действия вальпроевой кислоты (вальпроата натрия или вальпроата) не выяснен; о механизме ее действия известно даже меньше, чем о механизмах действия других антиконвульсантов. Здесь будут рассмотрены некоторые гипотезы, представленные в общем виде на рис. 8.4–8.7. Существует по меньшей мере 3 возможных варианта механизма действия вальпроевой кислоты: ингибирование ПЗНК (см. рис. 8.5), повышение активности нейромедиатора ГАМК (см. рис. 8.6) и регуляция нижележащих звеньев каскадов передачи сигнала (см. рис. 8.7). Пока еще не известно, объясняют ли вышеописанные механизмы действия вальпроевой кислоты ее противоэпилептические, антимигренозные и стабилизирующие настроение действия, равно как и ее побочные эффекты. Очевидно лишь, что эта простая молекула обладает множеством сложных клинических эффектов. В проводимых в настоящее время исследованиях предпринимаются попытки выявления из множества предполагаемых механизмов действия одного, который объяснил бы стабилизирующий настроение эффект вальпроевой кислоты. Нацеленность на аналогичный фармакологический механизм может помочь при создании в будущем новых лекарственных препаратов для лечения биполярного расстройства, которые будут обладать большей эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов.

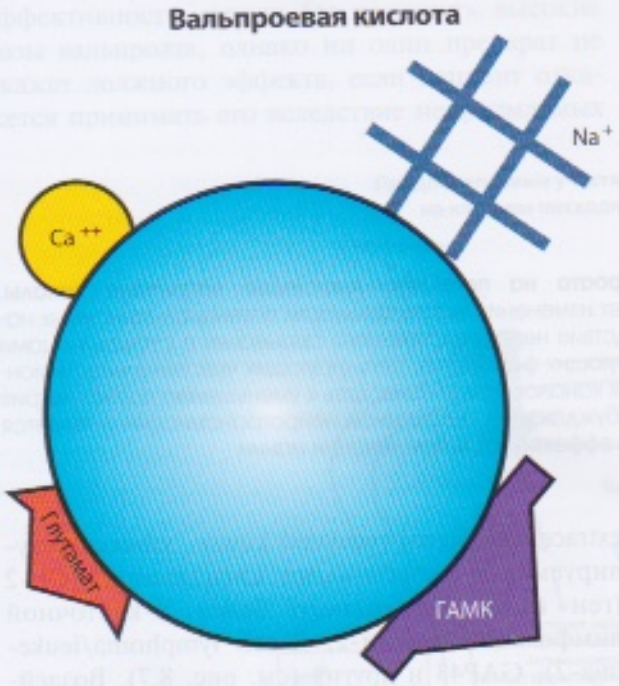


Рис. 8.4. Вальпроевая кислота. На данном рисунке схематично изображены фармакологические эффекты вальпроевой кислоты — антиконвульсанта, применяемого при лечении биполярного расстройства. Вальпроевая кислота (вальпроат) может взаимодействовать с потенциал-зависимыми натриевыми каналами, усиливать ингибирующее действие γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и регулировать каскады передачи сигнала. Однако неясно, какой именно из этих механизмов обеспечивает стабилизацию настроения. Вальпроевая кислота может также взаимодействовать с другими ионными каналами, например, с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, и непрямым путем блокировать действие глутамата

Одна из гипотез тимостабилизирующего антиманиакального действия вальпроевой кислоты заключается в ослаблении чрезмерной нейротрансмиссии посредством уменьшения потока ионов через ПЗНК (см. рис. 8.5). ПЗНК рассматривались в главе 3 и были проиллюстрированы на рис. 3.19–3.21. Никакого специфического молекулярного участка связывания с вальпроатом не выявлено. Однако существует предположение, что вальпроат способен изменять чувствительность натриевых каналов, воздействуя на их фосфорилирование посредством связывания либо непосредственно с ПЗНК, либо с их регуляторными субъединицами, или же за счет ингибирования ферментов фосфорилирования (см. рис. 8.5). Поскольку теперь в нейрон способно проникнуть меньше ионов натрия, это может привести к уменьшению высвобождения глутамата и, следовательно, к ослаблению возбуждающей нейротрансмиссии, однако данное утверждение является лишь гипотезой. Не исключено, что на другие потенциал-зависимые ионные каналы вальпроат может оказывать иные воздействия, которые могут опосредовать как терапевтические, так и побочные эффекты, но о них известно крайне мало.

Другая гипотеза состоит в том, что вальпроат усиливает активность ГАМК благодаря усилению ее высвобождения, уменьшению обратного захвата или замедлению метаболической инактивации (см. рис. 8.6). Непосредственный молекулярный участок, воздействуя на который вальпроат вызывает усиление активности ГАМК, неизвестен. Однако имеются убедительные доказательства того, что действие вальпроата в конце концов приводит к повышению активности ГАМК, то есть к более интенсивной ингибирующей нейротрансмиссии, что,

Предполагаемые участки воздействия вальпроата на потенциал-зависимые натриевые каналы

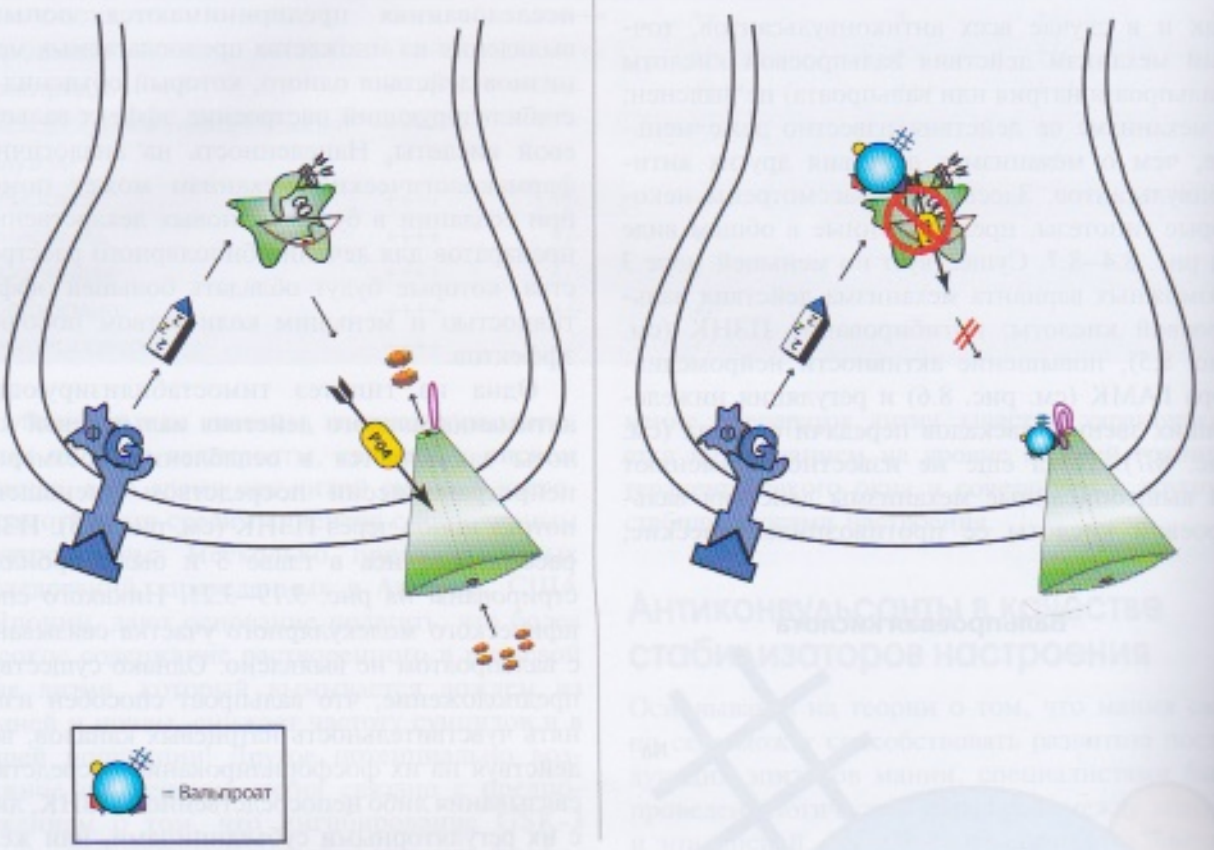


Рис. 8.5. Предполагаемые участки воздействия вальпроата на потенциал-зависимые натриевые каналы. Антиманиакальные эффекты вальпроата реализуются за счет изменения чувствительности потенциал-зависимых натриевых каналов, которое, в свою очередь, возникает вследствие непосредственного связывания с субъединицами натриевых каналов или за счет ингибирования фосфорилирующих ферментов, регулирующих чувствительность ионных каналов. Ингибирование потенциал-зависимых натриевых каналов может приводить к уменьшению потока натрия внутрь клетки, что потенциально снижает интенсивность возбуждающей глутаматной нейротрансмиссии и является возможным механизмом, объясняющим эффективность при лечении мании

возможно, и объясняет антиманиакальное действие.

В последние годы также было описано несколько механизмов воздействия вальпроатов на нижележащие звенья сложных каскадов передачи сигнала (см. рис. 8.7). Как и литий, вальпроевая кислота способна ингибировать GSK-3, но помимо этого она способна воздействовать и на многие другие звенья, начиная с блокирования фосфокиназы С (PKC, phosphokinase C) и миристоилированного богатого аланином субстрата протеинкиназы С (MARCKS, myristolated alanine-rich C kinase substrate) и заканчивая активацией тех элементов каскадов, которые способствуют нейропротекции и долговременной пластичности, таких как ERK-киназа (ERK kinase, extracellular signal-regulated kinase, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами), BCL-2 (ген цитопротективного белка В-клеточной лимфомы/лейкемии-2, B-cell lymphoma/leukemia-2), GAP43 и других (см. рис. 8.7). Воздействия на эти каскады передачи сигнала в настоящий момент изучаются, и пока непонятно, какой именно предполагаемый механизм действия вальпроата опосредует его тимостабилизирующие свойства.

Вальпроаты подтвердили свою эффективность при лечении острой маниакальной фазы биполярного расстройства и широко применяются в качестве длительной терапии для предотвращения рецидивов мании, несмотря на то что профилактические эффекты вальпроевой

кислоты не были установлены настолько же достоверно, как антиманиакальные. Антидепрессивные эффекты препаратов вальпроевой кислоты также не были подтверждены должным образом. Нет убедительных данных о стабилизации настроения при рекуррентных депрессивных эпизодах. Тем не менее при лечении некоторых пациентов с депрессивной фазой биполярного расстройства вальпроаты демонстрируют определенную эффективность. Некоторые эксперты считают, что при быстрой цикличности и смешанных эпизодах мании вальпроевая кислота более эффективна, чем препараты лития. В действительности подобные эпизоды тяжело поддаются лечению, что обычно влечет за собой сочетание нескольких стабилизаторов настроения, включая литий и вальпроат. Как и в случае лития, для вальпроатов допустим прием препарата 1 раз в день в дозах, лежащих в нижних пределах терапевтического диапазона в сочетании с другими стабилизаторами настроениями, такими как литий, что улучшает переносимость и комплаенс. Для достижения оптимальной эффективности стоило бы назначать высокие дозы вальпроата, однако ни один препарат не окажет должного эффекта, если пациент откажется принимать его вследствие неприемлемых

Предполагаемые мишени вальпроата в процессах обмена ГАМК

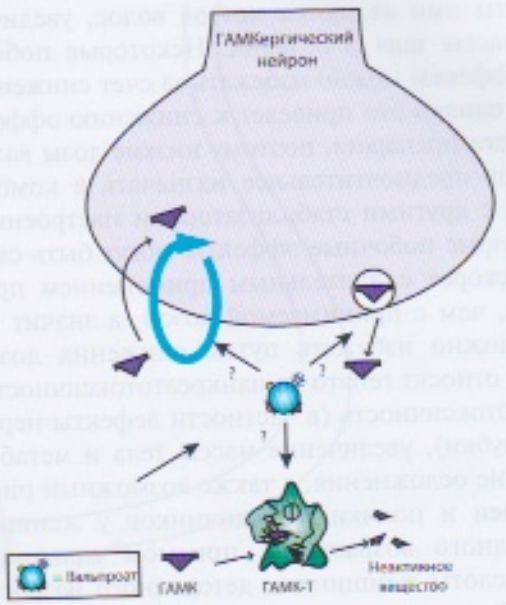


Рис. 8.6. Предполагаемые мишени вальпроата в процессах обмена γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Антиманиакальные эффекты вальпроата могут быть следствием усиления ГАМКергической нейротрансмиссии, которое, как предполагают, развивается благодаря ингибированию обратного захвата ГАМК, усилению ее высвобождения или же вследствие изменения метаболизма ГАМК при взаимодействии с ГАМК-трансаминазой (ГАМК-Т)

Предполагаемые участки воздействия вальпроата на каскады нисходящей передачи сигнала

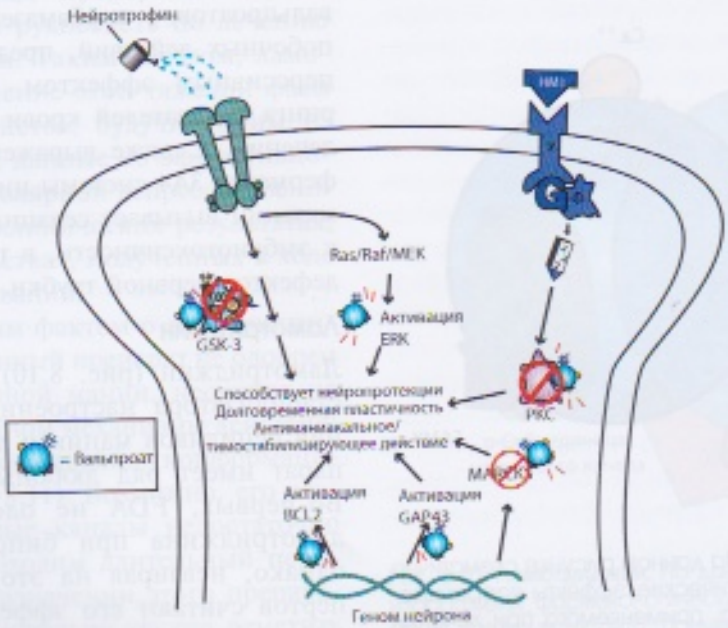


Рис. 8.7. Предполагаемые участки воздействия вальпроата на каскады нисходящей передачи сигнала. Вальпроат способен оказывать воздействие на различные звенья каскадов передачи сигнала, что связывают с развитием антиманиакальных эффектов. Вальпроат ингибирует киназу 3 гликогенсинтазы (GSK-3, glycogen synthase kinase 3), фосфокиназу С (PKC, phosphokinase C) и миристоилированный богатый аланином субстрат протеинкиназы С (MARCKS, myristolated alanine-rich C kinase substrate). Помимо этого, вальпроат активирует те элементы сигнальных путей, которые способствуют нейропротекции и долговременной пластичности, например, ERK-киназу (ERK kinase, extracellular signal-regulated kinase, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами), BCL-2 (ген цитопротективного белка В-клеточной лимфомы/лейкемии-2, B-cell lymphoma/leukemia-2) и GAP43

побочных эффектов, а в случае вальпроевой кислоты ими являются потеря волос, увеличение массы тела и седация. Некоторые побочные эффекты можно избежать за счет снижения дозы, однако это приведет к снижению эффективности препарата, поэтому низкие дозы вальпроатов предпочтительнее назначать в комбинации с другими стабилизаторами настроения. Некоторые побочные эффекты могут быть связаны скорее с длительным применением препарата, чем с принимаемой дозой, а значит их невозможно избежать путем снижения дозы. К ним относят гепато- и панкреатотоксичность, эмбриотоксичность (в частности дефекты нервной трубки), увеличение массы тела и метаболические осложнения, а также возможный риск аменореи и поликистоза яичников у женщин детородного возраста. С приемом вальпроевой кислоты женщинами детородного возраста могут быть связаны нарушения менструального цикла, поликистоз яичников, гиперандрогения, ожирение и инсулинорезистентность.

Карбамазепин

Карбамазепин (рис. 8.8) был фактически первым антиконвульсантом, продемонстрировавшим эффективность при лечении маниакальной фазы биполярного расстройства, однако он не получал официального одобрения FDA до тех пор, пока недавно не была выпущена лекарственная форма с контролируемым высвобождением данного препарата, принимаемого 1 раз в день. Хотя карбамазепин и вальпроат эффективны при лечении маниакальной фазы биполярного расстройства (см. табл. 8.1), они, по-видимому, обладают разными фармакологическими механизмами действия и различными профилями побочных эффектов. Так, предполагают, что карбамазепин блокирует ПЗНК (см. рис. 8.8), возможно, посредством связывания с участком, находящимся внутри самого канала, известном как α-субъединица ПЗНК (рис. 8.9). Как уже упоминалось ранее, ПЗНК были рассмотрены в главе 3 и продемонстрированы на рис. 3.19–3.21. Предполагаемое действие карбамазепина на α-субъединицы ПЗНК отличается от действия вальпроевой кислоты на натриевые каналы (см. рис. 8.5), но может быть схоже с действием антиконвульсанта окскарбазепина и его активного метаболита эсликарбазепина.

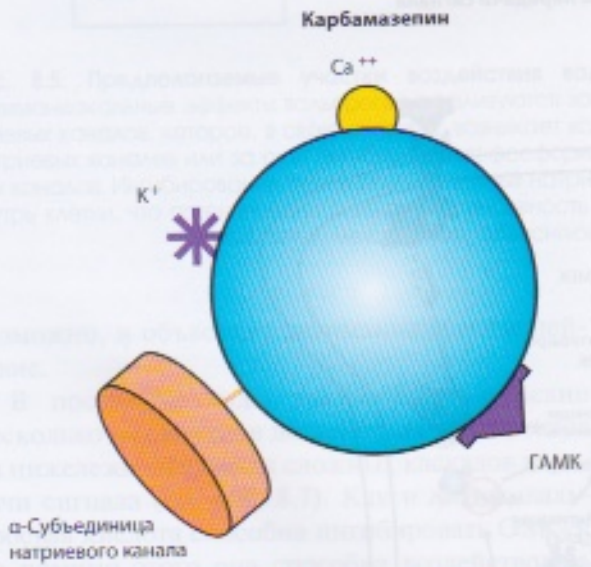


Рис. 8.8. Карбамазепин. На данном рисунке схематично изображены фармакологические эффекты карбамазепина — антиконвульсанта, применяемого при лечении биполярного расстройства. Действие карбамазепина может объясняться его связыванием с α-субъединицей потенциал-зависимых натриевых каналов. Возможно, он также связывается с кальциевыми и калиевыми ионными каналами. При взаимодействии с потенциал-зависимыми каналами карбамазепин может усиливать ингибирующее действие γ-аминомасляной кислоты (ГАМК)

Несмотря на то что карбамазепин и вальпроат являются антиконвульсантами и лечат манию «сверху», между ними имеется множество различий. Например, препараты вальпроевой кислоты подтвердили свою эффективность при лечении мигрени, в то время как карбамазепин обладает доказанной эффективностью при лечении нейропатической боли. Более того, в отличие от вальпроатов, у карбамазепина другой профиль побочных действий, представленный миелосупрессивным эффектом, требующим мониторинга показателей крови на начальных этапах лечения, а также выраженной индукцией изофермента 3A4 системы цитохрома P450. Карбамазепин вызывает седацию и может приводить к эмбриотоксичности, в том числе к развитию дефектов первной трубки.

Ламотриджин

Ламотриджин (рис. 8.10) одобрен в качестве стабилизатора настроения для предотвращения рецидивов мании и депрессии. Этот препарат имеет ряд любопытных особенностей. Во-первых, FDA не одобрило применение ламотриджина при биполярной депрессии, однако, невзирая на это, большинство экспертов считают его эффективным при биполярной депрессии. Принимая во внимание нарастающую обеспокоенность в связи с антидепрессантами, провоцирующими манию, вызывающими нестабильность настроения и увеличивающими риск суицида при биполярном расстройстве, ламотриджин в значи-

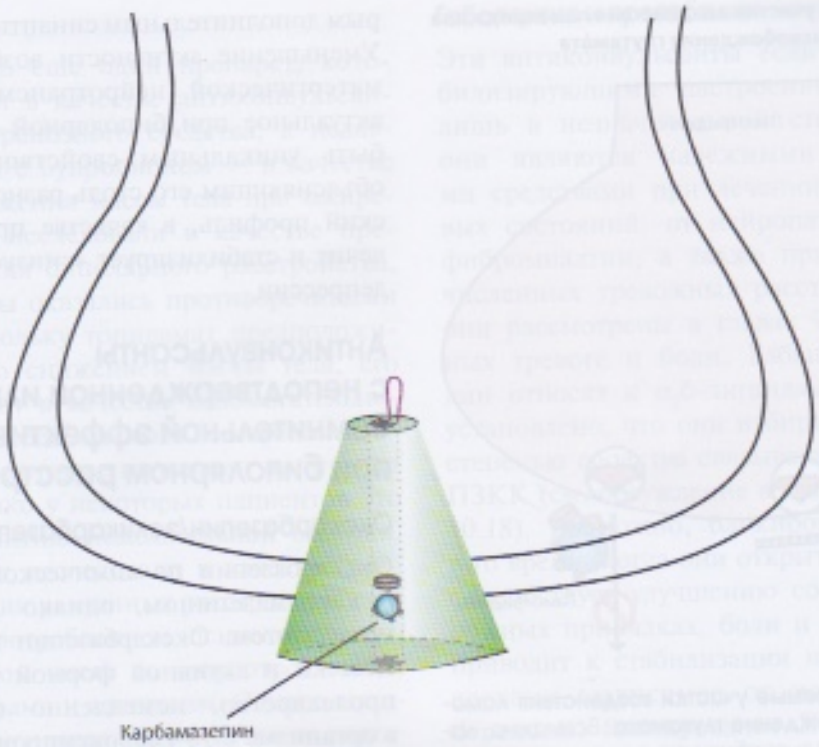


Рис. 8.9. Участок связывания карбамазепина. Считается, что карбамазепин связывается с участком, расположенным на α-субъединице открытоканальной конформации потенциал-зависимого натриевого канала

тельной мере вытеснил антидепрессанты из списка рекомендуемых препаратов первой линии в большинстве руководств по лечению биполярной депрессии. Таким образом, ламотриджин изменил лечение этой тяжелой фазы биполярного расстройства, будучи одним из немногих препаратов, данные об эффективности которого при биполярной депрессии основываются скорее на клинических результатах, нежели на доказательствах, полученных в ходе клинических исследований.

Вторым интересным фактом о ламотриджине является то, что данный препарат не одобрен для лечения биполярной мании, несмотря на схожие с карбамазепином механизмы действия: связывание с открытоканальной конформацией ПЗНК (рис. 8.9 и 8.11). Возможно, его воздействие на натриевые каналы недостаточно мощное или же необходим длительный период титрования при назначении этого препарата. В любом случае довольно трудно отметить какую-либо эффективность ламотриджина при мании — состоянии, требующем обычно назначения быстродействующих препаратов.

Третья особенность ламотриджина — необычный для антидепрессивного стабилиза-

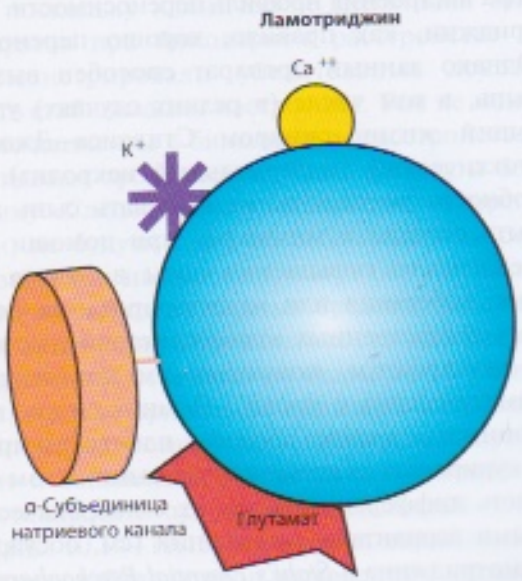


Рис. 8.10. Ламотриджин. На данном рисунке схематично изображены фармакологические эффекты ламотриджина — антиконвульсанта, применяемого при лечении биполярного расстройства. Действие ламотриджина может объясняться блокированием α-субъединицы потенциал-зависимых натриевых каналов. Возможно, он также связывается с кальциевыми и калиевыми ионными каналами. Также предполагается, что ламотриджин уменьшает высвобождение возбуждающего нейромедиатора глутамата

Рис. 8.11. Предполагаемые участки воздействия ламотриджина на высвобождение глутамата. Возможно, ламотриджин уменьшает высвобождение глутамата за счет блокирования потенциал-зависимых натриевых каналов. Согласно другой гипотезе, ламотриджин осуществляет другие, еще не выясненные, синаптические действия

тора настроения профиль переносимости. Ламотриджин, как правило, хорошо переносится. Однако данный препарат способен вызывать сыпь, в том числе (в редких случаях) угрожающий жизни синдром Стивенса–Джонсона (токсический эпидермальный некролиз). Способность ламотриджина вызывать сыпь может быть сведена к минимуму при помощи очень медленного повышения дозы в начале лечения, избегания или мониторирования некоторых лекарственных взаимодействий (например, с вальпроатом, повышающим концентрацию ламотриджина в крови). Помимо этого, важно понимать, каким образом идентифицировать и курировать тяжелые случаи сыпи, в том числе уметь дифференцировать их с доброкачественными вариантами высыпаний (см. обсуждение ламотриджина в *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*).

И, наконец, у механизма действия ламотриджина, вероятно, есть несколько уникальных особенностей (см. рис. 8.11), связанных с уменьшением высвобождения возбуждающего нейромедиатора глутамата. Не ясно, вторичен ли этот эффект по отношению к блокированию активации ПЗНК (см. рис. 8.11) или к некоторым дополнительным синаптическим эффектам. Уменьшение активности возбуждающей глутаматергической нейротрансмиссии, особенно актуальное при биполярной депрессии, может быть уникальным свойством ламотриджина, объясняющим его столь разнородный клинический профиль, в качестве препарата, который лечит и стабилизирует «снизу» при биполярной депрессии.

Антиконвульсанты с неподтвержденной или сомнительной эффективностью при биполярном расстройстве

Окскарбазепин/эсликарбазепин

Окскарбазепин по химической структуре схож с карбамазепином, однако не является его метаболитом. Окскарбазепин не является фактически и активной формой препарата — это пролекарство, немедленно превращающееся в организме в 10-гидроксипроизводное, называемое также моногидроксипроизводным, которое совсем недавно получило название ликарбазепин. Активной формой ликарбазепина является S-энантиомер, также известный как эсликарбазепин. Таким образом, действие окскарбазепина осуществляется благодаря его превращению в эсликарбазепин.

Окскарбазепин — это хорошо известный антиконвульсант, предполагаемый механизм действия которого схож с таковым у карбамазепина: он связывается с участками открытых ПЗНК, расположенными на α-субъединицах внутри каналов (как показано на рис. 8.9). Тем не менее окскарбазепин, по-видимому, обладает некоторыми важными отличиями, в том числе более слабым седативным действием, меньшей токсичностью в отношении костного мозга и менее активным взаимодействием с изоферментом 3A4 системы цитохрома. Все вышеперечисленное способствует лучшей переносимости и более простому подбору доз. В тоже время действие окскарбазепина в качестве стабилизатора настроения не подтверждено. Но все же в силу схожего предполагаемого механизма действия и лучшей переносимости многие специалисты применяют оксакарбазепин «офф-лейбл», особенно при лечении маниакальной фазы биполярного расстройства. В настоящее время проводятся исследования активной формы этого препарата, эсликарбазепина, в качестве потенциального стабилизатора настроения.

Топирамат

Топирамат — это еще один препарат, который был одобрен в качестве антиконвульсанта и противомигренозного средства, а недавно в комбинации с бупропионом — в качестве средства для снижения массы тела при ожирении. Топирамат исследовали в качестве препарата для лечения биполярного расстройства, однако результаты оказались противоречивыми (табл. 8.1). Поскольку топирамат предположительно связан со снижением массы тела, его иногда применяют в качестве вспомогательного средства, присоединяемого к стабилизаторам настроения, которые вызывают увеличение массы тела, однако у некоторых пациентов это приводит к развитию нежелательной седации. Также топирамат исследовали в качестве препарата для лечения различных расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами, в том числе со злоупотреблением психостимуляторами и алкоголем. Однако топирамат не зарекомендовал себя в качестве достаточно эффективного стабилизатора настроения ни в рандомизированных контролируемых исследованиях (результаты которых не всегда оказывались положительными), ни в клинической практике.

Топирамат не обладает таким выраженным эффектом, как вальпроат или карбамазепин, при лечении маниакальной фазы или, как ламотриджин, при лечении депрессивной фазы и в качестве поддерживающей терапии. Причина данного явления состоит в том, что механизм действия этого препарата совершенно не похож на механизмы действия перечисленных лекарственных средств. Точный участок связывания топирамата неизвестен (см. рис. 10.19), но предполагают, что он усиливает активность ГАМК и снижает активность глутамата, взаимодействуя с натриевыми и кальциевыми каналами, однако способами, отличными от описанных ранее для других антиконвульсантов. Помимо этого, топирамат является слабым ингибитором карбоангидразы. В настоящее время топирамат рассматривается в качестве вспомогательного средства при биполярном расстройстве, которое может быть эффективным при повышении массы тела, бессоннице, тревоге или коморбидном злоупотреблении психоактивными веществами. В качестве самостоятельного стабилизатора настроения топирамат не рассматривается. Также исследуется сочетание топирамата с фентерминоф для снижения массы тела при ожирении, что будет рассмотрено в главе 14.

Габапентин и прегабалин

Эти антиконвульсанты если и обладают стабилизирующими настроение свойствами, то лишь в незначительной степени. При этом они являются надежными терапевтическими средствами при лечении различных болевых состояний, от нейропатической боли до фибромиалгии, а также при лечении многочисленных тревожных расстройств. Детальнее они рассмотрены в главах 9 и 10, посвященных тревоге и боли. Габапентин и прегабалин относят к $\alpha_2\delta$-лигандам, поскольку было установлено, что они избирательно, с высокой степенью сродства связываются с $\alpha_2\delta$-участком ПЗКК (см. обсуждение в главе 10 и рис. 10.14—10.18). Возможно, блокирование этих ПЗКК в то время, когда они открыты и используются, способствует улучшению состояния при судорожных припадках, боли и тревоге, но это не приводит к стабилизации настроения. Иными словами, зависимое от использования (use-dependent) блокирование ПЗКК предотвращает высвобождение таких нейромедиаторов, как глутамат, в проводящих путях, опосредующих боль и тревогу, а также предупреждает развитие припадков. Однако такое блокирование, по-видимому, не воздействует на механизмы, вовлеченные в развитие биполярного расстройства, поскольку клинические испытания этих препаратов при биполярном расстройстве не продемонстрировали убедительных доказательств стабилизации настроения. Тем не менее многие пациенты с биполярным расстройством испытывают хроническую боль, тревогу и бессонницу. Следовательно, габапентин и прегабалин, не будучи сами по себе мощными стабилизаторами настроения, могут быть полезны в качестве вспомогательных средств, дополняющих назначение эффективных стабилизаторов настроения. И этот факт не оказывается удивительным, если принять во внимание различные механизмы действия этих препаратов: прегабалин и габапентин являются $\alpha_2\delta$-лигандами, селективными в отношении кальциевых каналов (рис. 10.14—10.18), в то время как механизм действия стабилизаторов настроения с доказанной эффективностью, вальпроата, карбамазепина и ламотриджина, связан с воздействием на натриевые каналы (это обсуждалось выше).

Блокаторы кальциевых каналов (L-типа)

Существует несколько типов кальциевых каналов. Это не только N- или P/Q-каналы, которые связаны с выделением нейромедиаторов и дей-

ствием $\alpha_2\delta$-лигандов (обсуждались в главе 3, см. рис. 3.23 и 3.24). С выделением нейромедиаторов связаны также L-каналы, расположенные в гладкомышечных клетках сосудов: они являются мишенью для многих антигипертензивных и антиаритмических препаратов, которые часто называют блокаторами кальциевых каналов. Также каналы L-типа локализуются на нейронах, где их функции пока еще не ясны и являются предметом научных дискуссий. Некоторые наблюдения дают основание полагать, что назначение блокаторов кальциевых каналов, особенно из группы дигидропиридинов, может быть полезно для некоторых пациентов с биполярным расстройством.

Рилузол®

В доклинических моделях этот препарат продемонстрировал противосудорожные свойства, хотя изначально он разрабатывался как средство, замедляющее прогрессирование бокового амиотрофического склероза (болезнь Лу Герига). Предполагается, что рилузол® связывается с ПЗНК и предотвращает высвобождение глутамата, подобно действию ламотриджина (см. рис. 8.11). Считается, что уменьшение высвобождения глутамата при боковом амиотрофическом склерозе способно предупредить возможную эксайтотоксичность, предположительно вызывающую гибель мотонейронов при боковом амиотрофическом склерозе. Чрезмерная глутаматная активность может иметь место не только при боковом амиотрофическом склерозе, но и при биполярном расстройстве, хотя она, по-видимому, не настолько выражена, чтобы вызвать массивную потерю нейронов.

Исходя из предполагаемого действия рилузола®, предотвращающего высвобождение глутамата, исследователи изучали серии случаев различных состояний терапевтической резистентности, которые предположительно связаны с чрезмерной глутаматной активностью. В эти исследования включались случаи не только биполярной депрессии, но и терапевтически резистентной униполярной депрессии и тревожных расстройств. В ходе этих исследований были получены некоторые обнадеживающие предварительные результаты. На сегодняшний день существует серьезная необходимость в лекарственном препарате, обладающем схожими с ламотриджином клиническими эффектами. Рилузол® — довольно дорогой препарат. Кроме того, с его применением связана высокая частота нарушений функции печени.

Атипичные антипсихотики — стабилизаторы настроения не только при мании с психотическими симптомами

Когда атипичные антипсихотики были одобрены для лечения шизофрении, было вполне очевидно, что эти препараты могут быть действенными и в отношении психотических симптомов при мании, поскольку антагонизм в отношении D_2-рецепторов определяет их эффективность при любых психозах (это обсуждалось в главе 5). Однако обнаружилась довольно неожиданная особенность этих препаратов: они продемонстрировали свою эффективность в отношении основных непсихотических симптомов мании, а также при применении с целью предотвращения рецидивов мании в качестве поддерживающего лечения. Эти обнаруженные позднее эффекты атипичных антипсихотиков похожи на таковые у лития и различных антиконвульсантов, которые в свою очередь действуют посредством совершенно других механизмов. Еще более удивительно, что некоторые атипичные антипсихотики эффективны и при биполярной депрессии. Возникает закономерный вопрос: каким образом атипичные антипсихотики действуют в качестве стабилизаторов настроения? Осуществляют ли они свое действие в качестве стабилизаторов настроения за счет того же фармакологического механизма, который обусловливает их антипсихотическое действие? И наконец, одинаковы ли их фармакологические механизмы в отношении симптомов мании и биполярной депрессии?

Предполагаемый механизм действия атипичных антипсихотиков при мании и биполярной депрессии

Механизмы действия атипичных антипсихотиков при мании на сегодняшний день не выяснены (см. рис. 5.36). Концепции фармакологических механизмов атипичных антипсихотиков при биполярном расстройстве разработаны в меньшей степени, чем теории об их действии при шизофрении, которые подробно обсуждались в главе 5. Затруднительно объяснить и то, почему при биполярном расстройстве в разных фазах заболевания наблюдаются совершенно противоположные симптомы, а также почему в некоторых случаях маниакальные и депрессивные симптомы могут сочетаться. Предполагаемые нарушения функционирования нейронных контуров при депрессивной фазе

биполярного расстройства (обсуждались в главе 6 и проиллюстрированы на рис. 6.45) отличаются от тех различных нарушений функционирования нейронных контуров, которые отмечаются при маниакальной фазе биполярного расстройства (обсуждались в главе 6 и проиллюстрированы на рис. 6.48). При этом нарушения функционирования нейронных контуров при маниакальной фазе могут возникать как в тех же нейронных контурах, что и при депрессивной фазе, так и в других нейронных контурах. Вместо упрощенной идеи о слишком низкой активности при депрессии и слишком высокой при мании выдвигаются предположения о том, что дисфункциональные нейронные контуры при биполярном расстройстве расстроены подобно музыкальному инструменту и работают хаотично. В соответствии с этим представлением стабилизаторы настроения способны настраивать дисфункциональные нейронные контуры, улучшая эффективность обработки информации в них, что уменьшает выраженность как маниакальных, так и депрессивных симптомов.

Если антагонизм или частичный агонизм атипичных и традиционных антипсихотиков в отношении D_2-рецепторов могут объяснять редукцию психотических симптомов при мании, антагонизм атипичных антипсихотиков в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, а также их частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов могут объяснить редукцию непсихотических маниакальных и депрессивных симптомов при приеме некоторых (но не всех) атипичных антипсихотиков. Этот эффект реализуется за счет устранения глутаматной гиперактивности пирамидных нейронов путем воздействия антагониста $5HT_{2A}$-рецепторов (обсуждалось в главе 5 и проиллюстрировано на рис. 5.15). За счет этого могут быть редуцированы симптомы, связанные с гиперактивностью глутаматной системы, причем как маниакальные, так и депрессивные — в зависимости от того, какой нейронный контур задействован. Антиглутаматные эффекты атипичных антипсихотиков согласуются с уже известными фармакологическими механизмами некоторых антиконвульсантов, которые также применяют в качестве стабилизаторов настроения. Суммирование разных механизмов действия, нивелирующих избыточную глутаматную активность, может объяснить терапевтические преимущества, отмечаемые при совместном назначении атипичных антипсихотиков и тех антиконвульсантов, которые продемонстрировали свою эффективность в качестве стабилизаторов настроения.

Существует еще несколько механизмов, которые могут служить возможным объяснением действия атипичных антипсихотиков в отношении симптомов депрессивной фазы биполярного расстройства (обсуждалось в главе 5, и продемонстрировано на рис. 5.36, 5.37, 5.52, 5.60, 5.61). Так, многочисленные механизмы действия различных атипичных антипсихотиков могут повысить доступность серотонина, дофамина и норадреналина — моноаминовых нейромедиаторов, принципиально важных для реализации действия антидепрессантов при униполярной депрессии. Среди атипичных антипсихотиков встречаются препараты с различными фармакологическими свойствами, что, возможно, объясняет не только различия в их эффективности при лечении биполярного расстройства, но и причины, по которым у некоторых пациентов с биполярным расстройством терапевтический ответ развивается только на определенные препараты этой группы. Все атипичные антипсихотики одобрены для лечения шизофрении, большинство из них одобрено для лечения мании и лишь один препарат — для лечения биполярной депрессии (кветиапин). Кроме того, в многочисленных клинических исследованиях, посвященных лечению биполярной депрессии, луразидон также продемонстрировал положительные результаты. Конечно же, эти различия по признаку наличия одобрения к применению атипичных антипсихотиков в качестве стабилизаторов настроения могут быть результатами коммерческого расчета и отсутствия завершенных клинических испытаний у некоторых новых препаратов. Однако эти различия могут также отражать разницу в профилях фармакологических эффектов, связанных с теми свойствами связывания, которые способны обеспечить антидепрессивное действие (см. рис. 5.36). Предстоит провести большое количество исследований, прежде чем станет известна причина, по которой атипичные антипсихотики могут быть эффективными при мании или биполярной депрессии. При этом данный класс препаратов обеспечивает широчайший спектр эффективности при биполярном расстройстве: он шире, чем у большинства антиконвульсантов, и сопоставим с таковым у препаратов лития, а возможно, даже превосходит его. По этой причине лечение биполярного расстройства все чаще представляет собой не просто комбинацию из двух и более препаратов, а комбинацию препаратов, в которой один является атипичным антипсихотиком.

Другие препараты, применяемые при лечении биполярного расстройства

Бензодиазепины

Несмотря на то что бензодиазепины официально не одобрены в качестве стабилизаторов настроения, они являются важным дополнением к лечению стабилизаторами настроения с доказанной эффективностью, особенно в экстренных случаях. Пероральное или внутримышечное введение бензодиазепинов может привести к быстрому развитию успокаивающего действия, которое в свою очередь предоставляет возможность стабилизаторам настроения с отсроченным началом действия развить свои клинические эффекты. Симптоматическое назначение бензодиазепинов также может быть полезно при лечении пациентов с периодическим возбуждением, бессонницей и начальными проявлениями мании. Грамотное эпизодическое назначение бензодиазепинов может усилить тимостабилизирующее действие параллельно принимаемых стабилизаторов настроения, предотвратить возникновение более тяжелых симптомов и, возможно, избежать повторных госпитализаций. Безусловно, бензодиазепины должны назначаться с осторожностью, особенно при краткосрочном лечении пациентов, злоупотребляющих психоактивными веществами, или при длительном лечении любых пациентов. Механизм действия бензодиазепинов на $ГАМК_A$-рецепторы подробно обсуждается в главе 9.

Модафинил® и армодафинил®

В исследованиях, посвященных лечению биполярной депрессии, модафинил® и его активный энантиомер армодафинил® (препараты, способствующие поддержанию бодрствования, wake-promoting agents) продемонстрировали положительные результаты. Представляет интерес проведение больших мультицентровых исследований армодафинила® в качестве дополнительного средства при лечении биполярной депрессии атипичными антипсихотиками. Эти препараты иногда относят к психостимуляторам, однако известно, что они являются блокаторами дофаминовых транспортёров (DAT, dopamine transporter), что более подробно обсуждается в главе 11.

Гормоны и вещества естественного происхождения

В качестве стабилизаторов настроения или же в качестве веществ естественного происхождения, которые способны усиливать действия стабилизаторов настроения с доказанной эффективностью, предлагалось применять **ω-3-жирные кислоты** — эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты. Данные вещества если вообще и обладают побочными эффектами, лишь в минимальном количестве. Эйкозапентаеновая кислота — незаменимая жирная кислота, которая может быть метаболизирована в докозагексаеновую кислоту. Она является компонентом рациона, в котором присутствует рыба. В большом количестве эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты обнаруживаются в клетках головного мозга, особенно в клеточных мембранах. Согласно недавним исследованиям, ω-3-жирные кислоты могут ингибировать протеинкиназу С (PKC, protein kinase C) подобно тому, как это было описано для вальпроевой кислоты и показано на рис. 8.7. В настоящее время исследования ω-3-жирных кислот продолжаются и наталкивают на некоторые предположения, однако эффективность этих препаратов при биполярном расстройстве пока еще не доказана.

Инозитол — вещество естественного происхождения, связанное с системами вторичных мессенджеров и каскадами передачи сигнала, главным образом с фосфотидилинозитоловой системой. Последняя связана с многочисленными рецепторами нейромедиаторов, в том числе с $5HT_{2A}$-рецепторами. Инозитол исследовался при лечении биполярного расстройства и терапевтически резистентной биполярной депрессии, где он в качестве аугментирующего средства при лечении антидепрессантами может быть настолько же эффективным, как одобренные в качестве стабилизаторов настроения препараты, в числе которых ламотриджин и рисперидон. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования инозитола.

L-метилфолат, основная активная форма фолиевой кислоты, подробно рассматривался в главе 7 и был проиллюстрирован на рис. 7.71–7.74. Предполагают, что l-метилфолат усиливает функцию моноаминовых нейромедиаторов при биполярной депрессии, однако данное явление не изучалось более тщательно в контролируемых исследованиях. Дополнительным аргументом в пользу применения l-метилфолата при биполярной депрессии служит то, что некоторые

антиконвульсанты негативно влияют на абсорбцию и метаболизм фолиевой кислоты. Таким образом, подходящими кандидатами для назначения l-метилфолата могут стать пациенты с биполярным расстройством, у которых при приеме антиконвульсантов с тимостабилизирующим действием (особенно ламотриджина, вальпроатов и карбамазепина, возможно и других антиконвульсантов) терапевтический ответ не развивается либо развивается не в полной мере.

Некоторые исследователи отмечают, что **гормоны щитовидной железы**, особенно трийодтиронин (T_3), могут стабилизировать настроение у некоторых пациентов с биполярным расстройством. Однако этот вопрос недостаточно изучен и несколько противоречив, особенно в контексте длительного применения.

Антидепрессанты: причина биполярности?

Все чаще высказываются предположения о том, что при биполярном расстройстве антидепрессанты не действуют и даже ухудшают состояние некоторых пациентов, дестабилизируя настроение, что сопровождается развитием мании или гипомании, быстрой смены фаз или смешанных аффективных состояний и, возможно, даже возникновением суицидальных тенденций. В настоящее время ведутся оживленные дискуссии о том, могут ли антидепрессанты приводить к развитию биполярного расстройства у тех пациентов, у которых до приема этих препаратов симптомов биполярного расстройства не наблюдалось. Таким образом, предполагается, что развитие биполярного расстройства может быть осложнением терапии антидепрессантами. Хотя такая возможность все еще изучается, уже сейчас рассматривают возможность того, что при приеме антидепрессантов, особенно трициклических, может активироваться развитие биполярного расстройства у пациентов, уже страдающих каким-либо расстройством биполярного спектра.

Основываясь на имеющихся на сегодняшний день доказательствах, можно с определенной долей вероятности говорить о том, что у пациентов с биполярным расстройством, развившимся на фоне терапии антидепрессантами, изначально имелось биполярное расстройство, которое было поздно или неверно диагностировано, но не вызвано антидепрессантами. Эта проблема особенно актуальна в случае молодых пациентов, у которых изначально могут присутствовать лишь симптомы униполярной депрессии, а маниакальные или гипоманиакальные симптомы развиваются позднее. Состояние таких пациентов может быть неверно оценено и диагностировано, а сами пациенты могут оказаться подвержены развитию индуцированной антидепрессантами активации или суицидальных тенденций.

Как же узнать, какому пациенту следует назначить антидепрессант? Рекомендации по применению антидепрессантов у пациентов с биполярным расстройством, у пациентов из группы риска, а также у пациентов с развившейся на фоне терапии антидепрессантами манией все еще разрабатываются. В настоящее время назначение антидепрессантов в каждом подобном случае должно быть индивидуально обосновано. Многие эксперты сходятся во мнении, что в большинстве случаев при лечении таких лиц следует избегать назначения монотерапии антидепрессантом, а также что лечение депрессии при биполярном расстройстве следует начинать с монотерапии или с комбинации других препаратов, таких как ламотриджин, литий и/или атипичные антипсихотики (рис. 8.12). Также обсуждается возможность назначения антидепрессантов в дополнение к указанным выше препаратам в случае недостаточно выраженного терапевтического ответа на лечение препаратами первого выбора. Многие руководства по лечению допускают применение антидепрессантов в сочетании со стабилизаторами настроения, отдавая наибольшее предпочтение бупропиону, а наименьшее — трициклическим антидепрессантам. По сей день остается спорным вопрос о том, когда именно следует обращаться к подобной схеме лечения. Ответ зависит скорее от результатов текущих исследований, а также от актуального места работы и места обучения врача. Таким образом, лучшим практическим решением на сегодняшний день является сочетание здравого смысла, клинического опыта и актуальных данных научных исследований.

Стабилизаторы настроения в клинической практике

Как выбрать стабилизатор настроения?

Хотя многие варианты монотерапии обладают доказанной эффективностью при применении в рамках одной или нескольких фаз биполяр-

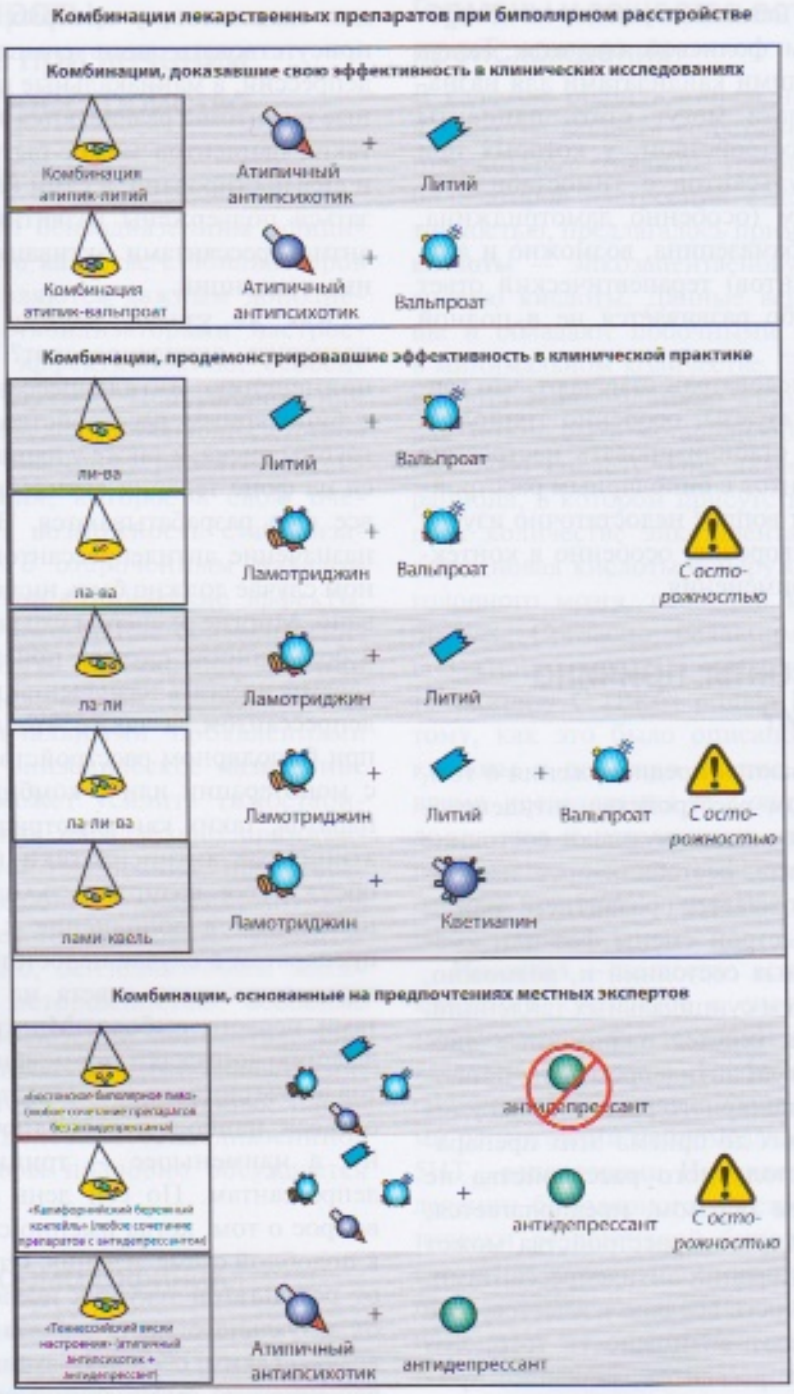


Рис. 8.12. Комбинации лекарственных препаратов при биполярном расстройстве. Большинству пациентов с биполярным расстройством необходимо назначение двух или более препаратов. Если исходить из результатов клинических исследований, наилучшей комбинацией препаратов являются сочетание атипичного антипсихотика с литием (комбинация атипик-литий) или с вальпроатом (комбинация атипик-вальпроат). Существуют комбинации, которые не изучались в контролируемых исследованиях, однако в клинической практике демонстрируют свою эффективность. К таким комбинациям относятся сочетания лития с вальпроатом (ли-ва), ламотриджина с вальпроатом (ла-ва, применять следует с осторожностью), ламотриджина с литием (ла-ли), ламотриджина с литием и вальпроатом (ла-ли-ва, применять следует с осторожностью), а также ламотриджина с кветиапином (лами-квель). Эксперты расходятся во мнениях о лечении биполярной депрессии, особенно, когда речь идет о назначении антидепрессантов. Некоторые специалисты полагают, что даже при необходимости назначения комбинации препаратов, применять антидепрессант не следует ни при каких обстоятельствах («Бостонское биполярное пиво»), в то время как другие рекомендуют осторожно присоединять антидепрессант к одному или к нескольким стабилизаторам настроения («Калифорнийский бережный коктейль»). При лечении пациентов, у которых на фоне лечения униполярной депрессии антидепрессантами развились симптомы активации, некоторые эксперты предлагают вместо отмены антидепрессанта добавлять к последнему атипичный антипсихотик («Теннессийский виски настроения»)

ного расстройства, лишь для небольшой доли пациентов с расстройствами биполярного спектра может быть достаточно назначения одного лекарственного препарата. На практике психофармаколог сталкивается с тем, что почти все пациенты с биполярным расстройством получают комбинацию из нескольких лекарственных препаратов, хотя почти все доказательства эффективности стабилизаторов настроения основываются на исследованиях, в которых данные препараты назначались в режиме монотерапии. Несмотря на все имеющиеся варианты монотерапии с доказанной эффективностью и эмпирически полученные знания о сочетании препаратов, биполярное расстройство по-прежнему характеризуется частыми рецидивами, преимущественно депрессивными симптомами, а также высокой частотой коморбидности и резидуальных симптомов. Каким образом добиться наилучшего результата при лечении пациента с биполярным расстройством? Для этого необходимо изучить механизмы действия известных и предполагаемых стабилизаторов настроения, а также вспомогательных и дополнительных препаратов, ознакомиться с доказательствами их эффективности и безопасности, полученными в ходе клинических исследований, в которых эти лекарственные препараты изучались в режиме монотерапии, а затем разработать уникальную схему лечения для конкретного пациента в конкретный момент времени. Лечение биполярного расстройства путем сочетанного применения нескольких стабилизаторов настроения изучено в клинических исследованиях недостаточно хорошо, чтобы можно было составить практические рекомендации, основанные на доказанных данных. Множество исследований показывает, что совместное назначение различных атипичных антипсихотиков с литием или вальпроатами усиливает антиманиакальный эффект. Однако исследований других комбинаций препаратов совсем мало.

Препараты первой линии при лечении биполярного расстройства

Не все случаи биполярного расстройства вызывают затруднения, особенно если речь идет о начале заболевания или об обращении пациента в депрессивной фазе к врачу первичного медицинского звена. Прежде чем начинать поиски сложных терапевтических решений, следует помнить, что лучшей лечебной тактикой в случае неосложненного биполярного расстройства будет следование принципу «не навреди»: избегать назначения монотерапии антидепрессантом, независимо от того, какова актуальная симптоматика. Сначала следует определить, о какой депрессии идет речь: о биполярной или униполярной? Если депрессия биполярная, можно назначить ламотриджин или атипичный антипсихотик (либо их комбинацию), избегая назначения антидепрессантов.

Кроме того, следует понимать, что понятие «умеренная мания» не является оксюмороном. Некоторые пациенты с биполярным расстройством испытывают именно такое состояние, что предполагает назначение вальпроатов, лития или атипичных антипсихотиков в режиме монотерапии либо в их сочетании. Такое лечение может существенно уменьшить выраженность маниакальных симптомов. В случае обращения пациента к врачу первичного звена, последнему следует воздержаться от назначения вальпроатов, лития и даже ламотриджина в связи с недостаточным опытом применения данных препаратов. Начать лечение в таком случае следует с атипичного антипсихотика и избегать назначения антидепрессанта. Если результаты лечения окажутся неудовлетворительными, пациента следует направить к врачу-специалисту.

Это касается легких случаев. Но что же делать с большинством пациентов, которые обращаются к специалистам с тяжелой, рекуррентной или смешанной манией, быстрой сменой аффективных фаз, множеством коморбидных состояний, а также с недостаточным терапевтическим ответом, при котором сохраняется множество резидуальных симптомов после назначения всех описанных выше препаратов?

Комбинации стабилизаторов настроения — стандарт лечения биполярного расстройства

Разочаровывает то, насколько невелико число пациентов, достигающих устойчивой и продолжительной ремиссии после любой фазы биполярного расстройства на фоне приема препарата в режиме монотерапии (или последовательно назначаемых в режиме монотерапии препаратов) и при этом хорошо переносящих назначенное им лечение. Неудивительно, что большинство пациентов с биполярным расстройством нуждается в назначении нескольких лекарственных препаратов. Вместо того чтобы назначать один стабилизатор настроения в высокой дозе и наблюдать за развивающимися у пациента побочными эффектами при отсутствии ремиссии, более предпочтительным пред-

ставляется достижение ремиссии, при которой симптомы отсутствуют, независимо от того, как много препаратов принимает пациент. Более того, иногда возможно уменьшение доз каждого назначенного препарата до достижения хорошей переносимости, поскольку синергия их терапевтических механизмов обеспечивает более высокую эффективность, чем при приеме каждого препарата по отдельности, даже в высоких дозах.

Несколько конкретных рекомендаций, касающихся комбинаций лекарственных препаратов, представлено на рис. 8.12. Эти комбинации широко применяются, несмотря на то что многие из них не обладают достаточным количеством полученных в клинических исследованиях данных, которые доказывали бы их более высокую эффективность. В случае комбинированного лечения роль авторитетной медицины (eminence-based medicine) превосходит роль медицины доказательной (evidence-based medicine). При этом рекомендации, полученные от различных экспертов, порой противоречат друг другу. Поэтому некоторые рассматриваемые здесь комбинации могут показаться несколько причудливыми. Тем не менее лечение биполярных расстройств с помощью рациональных и эмпирически подтвердивших свою эффективность комбинаций препаратов — дело серьезное. Читатель может обнаружить, что некоторые представленные рекомендации могут оказаться полезны практикующим врачам при лечении некоторых пациентов.

Если исходить из результатов клинических исследований, наилучшей комбинацией препаратов является сочетание атипичного антипсихотика с литием или вальпроатом (см. рис. 8.12). Несмотря на то что литий, ламотриджин и вальпроаты применяются довольно давно, контролируемых исследований их совместного применения на удивление мало. У этих лекарственных препаратов разные механизмы действия, а также различные профили клинических эффектов в разные фазы биполярного расстройства. Поэтому на основании доказательств, полученных в клинической практике, данные препараты можно успешно сочетать в виде комбинаций **ли-ва** (литий-вальпроат), **ла-ва** (ламотриджин-вальпроат), **ла-ли** (ламотриджин-литий) или даже в виде тройной комбинации **ла-ли-ва** (ламотриджин-литий-вальпроат) (см. рис. 8.12). Комбинация ламотриджина и вальпроата требует внимательного мониторирования возможных последствий лекарственного взаимодействия, особенно это касается повышения концентрации ламотриджина в плазме крови, а также повышенного риска развития высыпаний, в том числе серьезных, что может потребовать снижения дозы ламотриджина в 2 раза. Карбамазепин обладает седативным действием, но с увеличением массы тела связан в меньшей степени, чем многие другие препараты. Карбамазепин может сочетаться с ламотриджином, несмотря на недостаточное количество контролируемых исследований, посвященных комбинациям карбамазепина с другими лекарственными препаратами. Следует обратить внимание на то, что карбамазепин является индуктором CYP 3A4, поэтому его не следует назначать вместе с препаратами, являющимися субстратами CYP 3A4. К таким препаратам относятся некоторые атипичные антипсихотики, включая луразидон, клозапин, кветиапин, арипипразол и илоперидон[ф] (см. рис. 2.20 и 2.21).

Комбинация **лами-квель** (ламотриджин-кветиапин) сочетает 2 лекарственных препарата, которые в ходе клинических исследований доказали свою эффективность при назначении в режиме монотерапии. Сам по себе ламотриджин лечит биполярное расстройство исподволь, в силу длительного периода титрации (2 мес или более) и отсроченного развития терапевтического эффекта после достижения оптимальной дозы (дополнительно до 3 мес). Таким образом, клинический эффект будет медленно и незаметно развиваться в течение 3–4 мес — моментального улучшения настроения вскоре после начала лечения не будет. Вместо добавления к ламотриджину антидепрессанта при недостаточном терапевтическом ответе или многомесячного ожидания развития эффекта ламотриджина, предпочтительней будет аугментация ламотриджина кветиапином (комбинация «лами-квель» на рис. 8.12) или другим атипичным антипсихотиком (например, луразидоном при биполярной депрессии, или инъекционной формой рисперидона пролонгированного действия в случае биполярного расстройства с быстрой цикличностью). Другие лекарственные препараты могут быть полезны в качестве вспомогательных средств при лечении сопутствующих симптомов, таких, например, как злоупотребление психоактивными веществами (налтрексон, акампросат[ф], варениклин), снижение массы тела (зонисамид, топирамат), боль, тревога, нарушения сна (габапентин, прегабалин), возбуждение (бензодиазепины) и многих других.

Армодафинил® является еще одной потенциальной альтернативой для сочетания с атипичными антипсихотиками и/или ламотриджином в случае недостаточного терапевтического ответа при лечении биполярного расстройства этими препаратами по отдельности.

Также часто применяются некоторые более инновационные авторские комбинации, предложенные экспертами из разных географических регионов (см. рис. 8.12). Например, **«Бостонское биполярное пиво»** (Boston Bipolar Brew, по аналогии с Boston Brew — бостонским пивом. — *Примеч. ред.*), названное так, из-за того что многие специалисты, обучавшиеся либо работающие в Бостоне, *ни при каких обстоятельствах* не назначают антидепрессанты при биполярном расстройстве. Таким образом, «Бостонское биполярное пиво» — это любая комбинация стабилизаторов настроения, не включающая антидепрессант. В противоположность этому, **«Калифорнийский бережный коктейль»** (California Careful Cocktail, по аналогии с California Cocktail — названием алкогольного коктейля. — *Примеч. ред.*) возник из клинической практики более непринужденных калифорнийских специалистов, которые предоставляют пациентам возможность заработать право на добавление антидепрессанта, но под внимательным контролем и только в тех случаях, когда другие варианты лечения биполярной депрессии оказались неэффективными и не привели к достижению ремиссии. «Калифорнийский бережный коктейль» — это добавление антидепрессанта к одному или нескольким стабилизаторам настроения. При это хотя бы один стабилизатор настроения должен обладать выраженными антиманиакальным и противорецидивным эффектами. Наконец, **«Теннессийский виски настроения»** (Tennessee mood shine, по аналогии с Tennessee moonshine — названием крепкого алкогольного напитка. — *Примеч. ред.*) (см. рис. 8.12) для лечения биполярной депрессии предлагают специалисты, назначающие пациенту антидепрессант и наблюдающие в дальнейшем за тем, возникают ли побочные эффекты в форме активации и имеет ли место резистентность к лечению. При появлении симптомов активации диагноз униполярной депрессии сменяется на биполярную депрессию, дополнительно назначается атипичный антипсихотик, но прием антидепрессанта продолжается.

Существуют экспериментальные и не одобренные официально комбинации лекарственных препаратов для лечения биполярной депрессии, все же обладающие некоторыми доказательствами своей эффективности. В качестве примера можно привести комбинацию ламотриджина и агониста дофаминовых рецепторов, такого как прамипексол или ропинирол. Наконец, если после всех предпринятых попыток лечения резистентность биполярной депрессии к терапии сохраняется, к ламотриджину или его комбинации следует добавить антидепрессант в качестве аугментирующего средства. Принимая во внимание многообещающие данные о луразидоне и армодафиниле®, прежде чем применять антидепрессант, стоит попробовать добавить к ламотриджину один из этих препаратов.

Женщины и биполярное аффективное расстройство

Гендерные особенности, связанные с течением биполярного расстройства, изучены не так хорошо, как в случае с униполярной депрессией. Имеет смысл кратко обсудить несколько известных особенностей течения биполярного расстройства у женщин. Например, при биполярном расстройстве у женщин по сравнению с мужчинами чаще отмечаются депрессивные фазы, попытки самоубийства, смешанные аффективные эпизоды и быстрая цикличность. У женщин по сравнению с мужчинами чаще отмечаются нарушения функции щитовидной железы, поэтому некоторые эксперты считают, что аугментация тиреоидными гормонами (трийодтиронин, T_3) при лечении биполярного расстройства способствует стабилизации состояния (как у мужчин, так и у женщин, но у последних — особенно), даже при отсутствии явных нарушений функций щитовидной железы. У женщин чаще, чем у мужчин, в течение депрессивной фазы наблюдаются атипичные или обратные вегетативные симптомы, особенно повышенный аппетит и увеличение массы тела (обратные вегетативные симптомы, reverse vegetative symptoms, свойственны атипичной депрессии и включают гиперсомнию и гиперфагию, являющиеся своего рода противоположностью таких типичных вегетативных симптомов депрессии, как бессонница и утрата аппетита. — *Примеч. ред.*). У женщин с биполярным расстройством чаще отмечаются коморбидные тревожные расстройства и расстройства пищевого поведения. Коморбидные расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, чаще встречаются у мужчин.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что течение биполярного расстройства у некоторых женщин может ухудшаться во время предменструальной фазы, подобно тому, как в предменструальную фазу может ухудшаться течение униполярной депрессии. Беременность не защищает от биполярных расстройств, а в послеродовый период отмечается очень высокий риск возникновения и рецидивов депрессивных, маниакальных, смешанных и психотических эпизодов. Исследований, посвященных биполярному расстройству у женщин в пери- и постменопаузальном периодах, немного. Однако есть основания полагать, что рецидивы биполярного расстройства чаще возникают в период перименопаузы, а прием эстрогенов в этот период может стабилизировать настроение женщин с биполярным расстройством. Не существует никаких кардинальных гендерных различий в эффективности стабилизаторов настроения. Однако есть различия в побочных эффектах. Так, у женщин при приеме препаратов вальпроевой кислоты возможен риск развития синдрома поликистозных яичников с аменореей, гиперандрогенизмом, увеличением массы тела и инсулинорезистентностью.

Назначение большинства антиконвульсантов и лития во время беременности сопряжено с риском фетотоксичности. В определенной степени фетотоксичность можно снизить, дополнительно назначив фолиевую кислоту. Однако среди всех имеющихся вариантов наиболее разумным является рассмотрение возможности назначения беременной женщине в качестве стабилизаторов настроения атипичных антипсихотиков. Если во время беременности терапия стабилизаторами настроения прекращается, не следует допускать резкой отмены препарата из-за высокого риска рецидива. Понятно, что прекращение лечения биполярного расстройства тоже имеет свои последствия, которые подобны тем, что уже рассматривались в главе 7, когда обсуждалось прекращение лечения униполярной депрессии во время беременности. Данная проблема была обобщена в табл. 7.13. Многие вопросы, рассмотренные в главе 7, касаются и проблемы лечения биполярного расстройства у беременных женщин, включая решение о продолжении или прекращении приема стабилизаторов настроения во время беременности, в послеродовом периоде и в период грудного вскармливания. Такие решения должны приниматься индивидуально, после взвешивания рисков и пользы для конкретной пациентки. Вообще говоря, осуществлять грудное вскармливание при приеме лития не рекомендуется. При этом вальпроаты, ламотриджин, карбамазепин или атипичные антипсихотики можно с осторожностью назначать в период лактации, наблюдая за состоянием ребенка и в случае необходимости определяя концентрацию препарата в крови ребенка.

Дети, биполярное расстройство и стабилизаторы настроения

На сегодняшний день это одна из наиболее спорных областей психофармакологии. Данная книга не является учебником по детской психофармакологии, поэтому здесь мы обсудим лишь несколько ключевых вопросов. Спорные вопросы, касающиеся лечения униполярной депрессии у детей и подростков, такие как увеличение суицидальных тенденций, обсуждались в главах 6 и 7. Среди экспертов ведутся дискуссии о том, может ли вообще биполярное расстройство существовать у детей, а также о том, следует ли применять все существующие мощные психотропные препараты для лечения детей с симптомами, свойственными биполярному расстройству. В действительности, с течением времени становится все более очевидным, что препубертатная и подростковая мании существуют и при этом встречаются намного чаще, чем казалось ранее, однако симптомы такой мании отличаются от симптомов классической взрослой мании. Так, препубертатная мания характеризуется сильной раздражительностью, отсутствием светлых эпизодов, периодическими «аффективными бурями» с тяжелыми, повторяющимися вспышками агрессии, проявлениями насилия и гневом. Симптомы склонны скорее к хронизации и затяжному течению, нежели к эпизодичности и остроте. Настроение очень редко бывает эйфорическим, но часто наблюдается гиперактивность. Становится все более очевидным, что детская мания — не такое уж и редкое явление. Однако постановка диагноза сложна, в силу трудности отграничения от СДВГ, расстройства поведения (conduct disorder), а также от недавно предложенного диагноза расстройства регуляции самообладания (temper dysregulation). Таким образом, атипичная клиническая картина биполярного расстройства у детей и подростков отмечается часто и характеризуется преимущественно раздражительным настроением, смешанными эпизодами мании и депрессии и затяжным течением, что очень сильно отличается от клинической картины эйфорической

мании у взрослых с эпизодическим и двухфазным течением.

Мания с началом в подростковом возрасте чаще проявляется эйфорией, но в остальном ее клинические особенности характерны скорее для мании с началом в детском возрасте, чем для взрослой мании. Примерно у 20–30% взрослых пациентов с биполярным расстройством отмечаются эпизоды смешанной мании, которая часто может начинаться в детском или подростковом возрасте и характеризуется хроническим течением, высокой частотой самоубийств, плохим терапевтическим ответом и ранним появлением когнитивных симптомов, часто напоминающих симптомы СДВГ. Таким образом, детская мания может преобразовываться в смешанную манию у взрослых. У детей симптомы мании и СДВГ очень часто перекрывают друг друга, к тому же установлено, что больше половины (а возможно даже до 90%) пациентов с детской манией также имеют СДВГ. При этом речь идет не просто о характерных для обоих расстройств отвлекаемости, двигательной гиперактивности и разговорчивости, а о настоящей коморбидной патологии. При лечении таких пациентов для достижения лучшего терапевтического результата необходимо воздействовать сначала на симптомы мании, прежде чем заниматься лечением СДВГ, а также сочетать стабилизаторы настроения с лекарственными препаратами, применяемыми для лечения СДВГ.

У детей расстройство поведение (conduct disorder) также очень тесно связано с манией. В соответствии с существующими диагностическими критериями большинству пациентов с манией можно выставить диагноз расстройства поведения, что делает данную ассоциацию весьма противоречивой, поскольку это может предполагать лечение антипсихотиками практически всех детей с расстройствами поведения. Однако имеются и различия между двумя группами симптомов. Так, например, физическое беспокойство и нарушение способности к вынесению суждений чаще наблюдаются в случаях коморбидности расстройств поведения и мании, чем просто при мании. Наконец, тревожные расстройства, особенно паническое расстройство и агорафобия, также часто коморбидны с манией у детей.

Лучшим вариантом лечения биполярного расстройства у детей и подростков является назначение тех препаратов, которые продемонстрировали свою эффективность при лечении взрослых, поскольку подтвержденных в клинических исследованиях данных об эффективной терапии биполярного расстройства у детей и подростков чрезвычайно мало. Необходимо большое количество дальнейших исследований, посвященных применению стабилизаторов настроения у детей и подростков.

Стабилизаторы настроения будущего

Фармакологические мишени для стабилизаторов настроения не разрабатываются. Поэтому новые стабилизаторы настроения в большинстве своем появляются среди тех же групп лекарственных препаратов, что и прежние — это новые антипсихотики и новые антиконвульсанты. Современные исследования посвящены новым способам **блокирования глутаматной активности** или связывания с **участками сигма-1 (σ_1)**. Связывающиеся с этими участками кетамин и декстрометорфан обсуждались в главе 7 (см. также рис. 7.90–7.94).

Заключение

Развитие стабилизаторов настроения за последние годы существенно продвинулось вперед. Эта группа лекарственных средств включает препараты, ориентированные на лечение мании и профилактику ее рецидивов, а также препараты, ориентированные на лечение депрессии и профилактику рецидивов последней. Группа стабилизаторов настроения включает множество лекарственных препаратов с разнообразными механизмами действия, такие как литий, антиконвульсанты и атипичные антипсихотики. Существующие ограничения, связанные с эффективностью и переносимостью стабилизаторов настроения, привели к тому, что назначение нескольких препаратов стало правилом, а монотерапия — исключением. Постепенно накапливаются данные о том, как следует сочетать лекарственные препараты, чтобы устранить симптомы биполярного расстройства и предотвратить его рецидивы. Однако на сегодняшний день лечение биполярного расстройства остается скорее психофармакологическим искусством, нежели наукой.

Глава

9 Тревожные расстройства и анксиолитики

Спектр симптомов тревожных расстройств 426

Когда тревога становится патологической? 426

Симптомы, общие для большого депрессивного расстройства и тревожных расстройств 428

Симптомы, общие для различных тревожных расстройств 430

Миндалевидное тело и нейробиология страха 431

Кортико-стриато-таламо-кортикальные петли и нейробиология беспокойства 434

γ-Аминомасляная кислота и бензодиазепины 435

Подтипы $ГАМК_A$-рецепторов 437

Бензодиазепины в качестве позитивных аллостерических модуляторов 442

Бензодиазепины в качестве анксиолитиков 443

$\alpha_2\delta$-Лиганды в качестве анксиолитиков 445

Серотонин и тревога 445

Повышенная норадренергическая активность при тревоге 447

Обусловливание и погашение страха 449

Обусловливание страха 449

Инновационные подходы к лечению тревожных расстройств 450

Методы лечения разных подтипов тревожных расстройств 455

Генерализованное тревожное расстройство 455

Паническое расстройство 456

Социальное тревожное расстройство 457

Посттравматическое стрессовое расстройство 458

Заключение 459

В этой главе будет представлен краткий обзор тревожных расстройств и их лечения. Кроме того, будет описано сходство отдельных подтипов тревожных расстройств, а также будут представлены общие признаки тревожных расстройств и большого депрессивного расстройства. Клинические описания и диагностические критерии подтипов тревожных расстройств в данной главе будут рассмотрены кратко. За данной информацией читателю следует обратиться к соответствующим первоисточникам. Здесь же акцент будет сделан на том, как открытия в области функционирования различных нейронных контуров и нейромедиаторов, особенно расположенных в миндалевидном теле, влияют на наше понимание таких явлений, как страх и беспокойство, характерных для всего спектра тревожных расстройств.

Данная глава знакомит читателя с основными биологическими и клиническими аспектами тревожных расстройств. Это знание необходимо для понимания механизмов действия различных лекарственных препаратов, применяемых для лечения этих расстройств. Обсуждение в данной главе ведется с теоретической, а не с практической точки зрения. Чтобы получить подробную информацию о дозах, побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях, а также о других вопросах, связанных с применением этих препаратов в клинической практике, читателю следует обратиться к лекарственным справочникам (таким как *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*, который является дополнением к данной книге).

Спектр симптомов тревожных расстройств

Когда тревога становится патологической?

Тревога — это нормальная эмоция, возникающая в угрожающих ситуациях и являющаяся частью эволюционно выработанной стра-

Рис. 9.1. Симптомы, общие для большого депрессивного расстройства и тревожных расстройств. Основные симптомы тревожных расстройств (страх и беспокойство) отличаются от основных симптомов большого депрессивного расстройства (утрата интереса и подавленное настроение). Однако остальные симптомы этих расстройств во многом совпадают (сравните расположенный справа пазл, представляющий симптомы тревожного расстройства с пазлом, расположенным слева, на котором представлены симптомы большого депрессивного расстройства). Например, усталость, нарушения сна и проблемы с концентрацией внимания свойственны для обоих типов расстройств

тегии выживания «нападение или бегство». Вполне нормально и даже адаптивно испытывать тревогу при угрозе нападения саблезубого тигра (или более современного аналога этого животного). Однако существует множество обстоятельств, при которых тревога перестает способствовать адаптации и становится составляющей психического расстройства. Научное понимание психических расстройств, в основе которых лежит тревога, развивается довольно быстро. Согласно современным представлениям, основными симптомами тревожных расстройств являются чрезмерный страх и беспокойство (симптомы в центре фигуры, изображающей тревожные расстройства на рис. 9.1). Для сравнения, при большом депрессивном расстройстве ключевыми симптомами являются подавленное настроение и утрата интересов (симптомы в центре фигуры, изображающей большое депрессивное расстройство на рис. 9.1).

Симптомы тревожных расстройств в значительной степени совпадают с симптомами большого депрессивного расстройства (см. симптомы, расположенные вокруг основных на рис. 9.1). Речь идет, в частности, о нарушениях сна, проблемах с концентрацией внимания, усталости, психомоторных расстройствах и нарушениях активации. Симптомы различных тревожных расстройств также в значительной степени совпадают между собой (рис. 9.2–9.5). Для тревожных расстройств характерна высокая коморбидность не только с большим депрессивным расстройством, но и с другими тревожными расстройствами. Поэтому у многих пациентов со временем определяют второе, а порой даже третье сопутствующее тревожное расстройство. Также часто отмечается коморбидность тревожных расстройств с другими психическими расстройствами, такими как злоупотребление психоактивными веществами, СДВГ, биполярное аффективное расстройство, болевые расстройства, расстройства сна и многие другие.

Итак, что же представляет собой тревожное расстройство? Считается, что в структуре всех расстройств этой группы присутствуют тревога или страх, являющиеся ключевыми симптомами и сочетающиеся с определенного рода беспокойством. При этом естественное течение тревожных расстройств показывает, что одни симптомы трансформируются в другие, постепенно оформляясь в развернутый синдром, соответствующий определенному тревожному расстройству (см. рис. 9.1). Однако в дальнейшем это расстройство возвращается к субсиндромальному уровню, распадаясь на отдельные симптомы, чтобы позднее сформи-

Рис. 9.2. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР). На данном рисунке представлены типичные симптомы ГТР. Они включают основные симптомы, такие как генерализованная тревога и беспокойство, а также дополнительные симптомы: чрезмерную активацию, усталость, нарушения концентрации внимания, нарушения сна, раздражительность и мышечное напряжение. Многие из этих симптомов, включая основные, характерны и для других тревожных расстройств

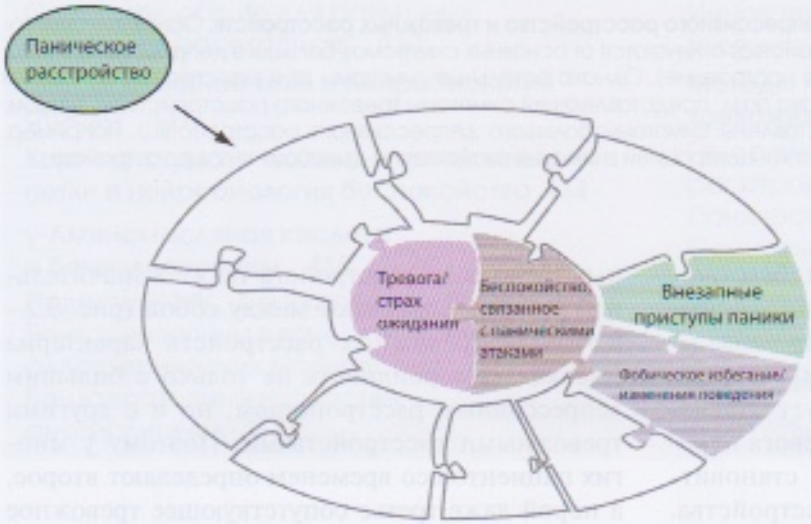


Рис. 9.3. Паническое расстройство. На этом рисунке показаны характерные симптомы панического расстройства. Основные симптомы включают тревогу ожидания, а также беспокойство, связанное с паническими атаками. Дополнительные симптомы представлены самими внезапными приступами паники (панические атаки) и фобическим избеганием либо другими изменениями поведения, связанными с беспокойством по поводу панических атак

роваться снова в виде изначального или другого тревожного расстройства (см. рис. 9.2–9.5) или же стать основой для развития большого депрессивного расстройства (см. рис. 9.1). Все тревожные расстройства характеризуются симптомами страха и беспокойства (см. рис. 9.1 и 9.6) и, как мы увидим далее, лечатся в основном одними и теми же лекарственными препаратами, включая многие из тех, что применяются при лечении большого депрессивного расстройства. Поэтому закономерно возникает ряд вопросов. Чем отличаются тревожные расстройства друг от друга? Чем отличается большое депрессивное расстройство от тревожных расстройств? Это разные психические расстройства или разные формы одной болезни?

Симптомы, общие для большого депрессивного расстройства и тревожных расстройств

Хотя основные симптомы большого депрессивного расстройства (сниженное настроение или утрата интересов) отличаются от главных симптомов тревожных расстройств (страх и беспокойство), существует множество диагностически значимых симптомов, совпадающих при большом депрессивном эпизоде и ряде различных тревожных расстройств. Это нарушения сна, снижение концентрации внимания, усталость, а также психомоторные расстройства и нарушения активации (см. рис. 9.1). Таким образом, легко заметить, как присоединение или устранение нескольких дополнительных симптомов

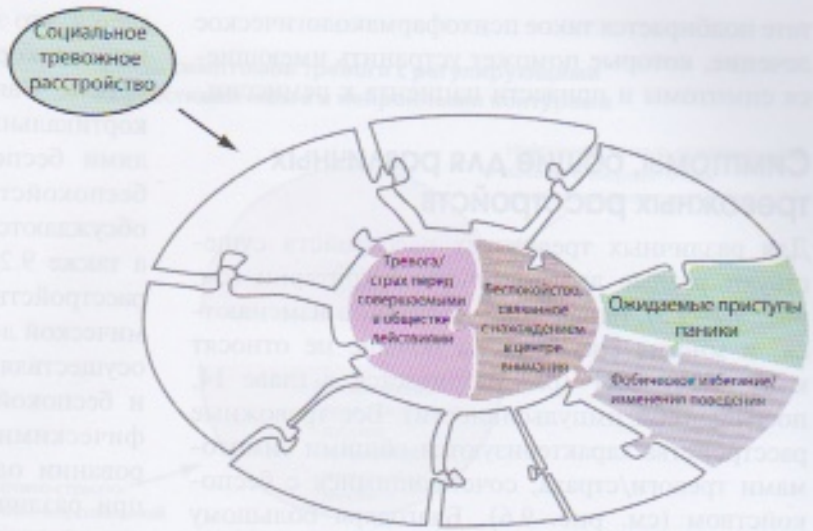


Рис. 9.4. Социальное тревожное расстройство. На данном рисунке представлены симптомы социального тревожного расстройства. Основные симптомы включают тревогу или страх перед какими-либо действиями, совершаемыми в обществе, а также беспокойство, связанное с нахождением в центре внимания общества. Сопутствующие симптомы включают предсказуемые и ожидаемые в определенных социальных ситуациях приступы паники (панические атаки), а также фобическое избегание таких ситуаций

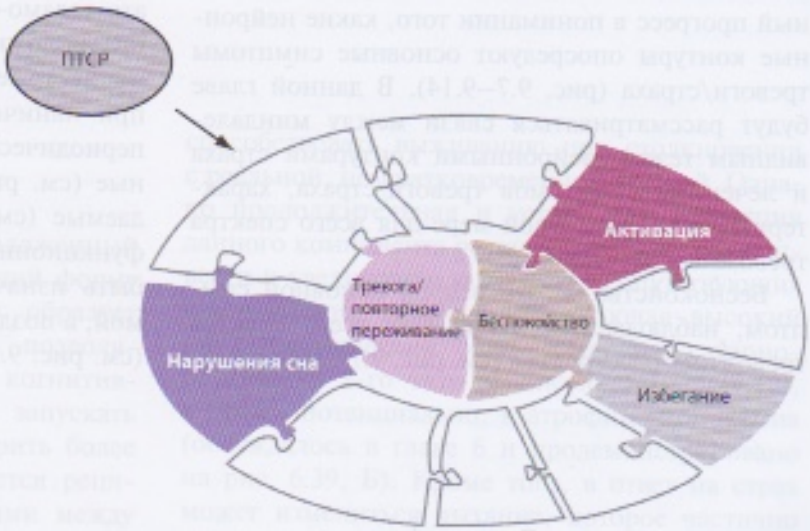


Рис. 9.5. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). На данном рисунке представлены симптомы, характерные для ПТСР. Основные симптомы представлены тревогой, возникающей при повторном переживании травматического события, а также беспокойством, связанным с наличием других симптомов ПТСР, таких, как чрезмерная активация и реакции вздрагивания (старта-реакции; от английского startle, вздрагивание. — *Примеч. ред.*), нарушения сна, включая кошмары, и избегающее поведение

может превратить большой депрессивный эпизод в тревожное расстройство (см. рис. 9.1) либо одно тревожное расстройство в другое (см. рис. 9.2–9.5).

С терапевтической точки зрения, не имеет большого значения, какой диагноз из этого спектра расстройств будет выставлен (см. рис. 9.1–9.5). Дело в том, что психофармакологическое лечение первой линии для пациента с диагнозом большого депрессивного эпизода с симптомами тревоги (но не тревожного расстройства) не будет сильно отличаться от лечения пациента с диагнозом большого депрессивного эпизода и коморбидным тревожным расстройством (с выполняющим диагностические критерии сочетанием симптомов). Постановка специфического диагноза может быть полезна для документирования динамики симптомов при лечении пациента в течение продолжительного времени. Однако основой психофармакологического подхода все чаще становится симптоматическое лечение пациента, страдающего любым из этих расстройств. Такой подход вполне оправдан, поскольку головной мозг организован не в соответствии с критериями диагностических классификаций, а в соответствии с нейронными контурами и топографическим расположением мозговых функций. Таким образом, для каждого конкретного пациента лечение должно подбираться индивидуально. Само расстройство следует представить в виде списка имеющихся у пациента симптомов (см. рис. 9.2–9.5), а затем сопоставить эти симптомы с гипотетически аномально функционирующими нейронными контурами головного мозга, которые регулируются специфическими нейромедиаторами. В резуль-

тате подбирается такое психофармакологическое лечение, которые поможет устранить имеющиеся симптомы и привести пациента к ремиссии.

Симптомы, общие для различных тревожных расстройств

Для различных тревожных расстройств существуют разные диагностические критерии (см. рис. 9.2–9.5), однако они постоянно изменяются, и многие специалисты больше не относят к их числу ОКР (рассматривается в главе 14, посвященной импульсивности). Все тревожные расстройства характеризуются общими симптомами тревоги/страха, сочетающимися с беспокойством (см. рис. 9.6). Благодаря большому количеству нейробиологических исследований миндалевидного тела был достигнут существенный прогресс в понимании того, какие нейронные контуры опосредуют основные симптомы тревоги/страха (рис. 9.7–9.14). В данной главе будут рассматриваться связи между миндалевидным телом, нейронными контурами страха и лечением симптомов тревоги/страха, характерных в той или иной мере для всего спектра тревожных расстройств.

Беспокойство — это второй основной симптом, наблюдаемый в пределах всего спектра тревожных расстройств (см. рис. 9.7). Предполагается, что этот симптом связан с функционированием кортико-стриато-таламо-кортикальных петель. Связи между кортико-стриато-таламо-кортикальными нейронными контурами, «петлями беспокойства», и лечением симптомов беспокойства при тревожных расстройствах обсуждаются далее в этой главе (рис. 9.15–9.17, а также 9.26 и 9.29). По-видимому, тревожные расстройства отличаются друг от друга не анатомической локализацией или нейромедиаторами, осуществляющими регуляцию симптомов страха и беспокойства (см. рис. 9.6 и 9.7), а специфическими неисправностями в функционировании одних и тех же нейронных контуров при различных тревожных расстройствах. Так, например, при ГТР нарушения в функционировании миндалевидного тела и кортико-стриато-таламо-кортикальных петель беспокойства, предположительно, устойчивые и непрерывные, но не тяжелые (см. рис. 9.2), в то время как при паническом расстройстве они, вероятно, периодические, но крайне тяжелые и неожиданные (см. рис. 9.3), а при социофобии — ожидаемые (см. рис. 9.4). При ПТСР нарушения функционирования нейронных контуров могут быть изначально вызваны психической травмой, а позднее обусловлены другими стимулами (см. рис. 9.5).

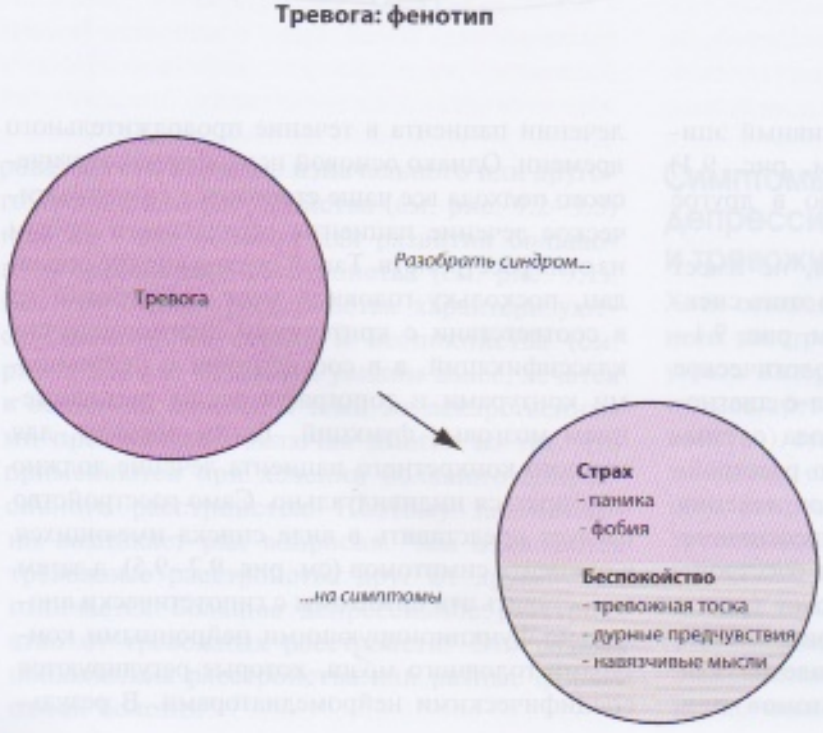


Рис. 9.6. Тревога: фенотип. Тревогу можно разобрать, или разбить, на два основных симптома: страх и беспокойство. Эти симптомы присутствуют при всех тревожных расстройствах, однако вызывающие их причины в случае разных расстройств этой группы могут отличаться

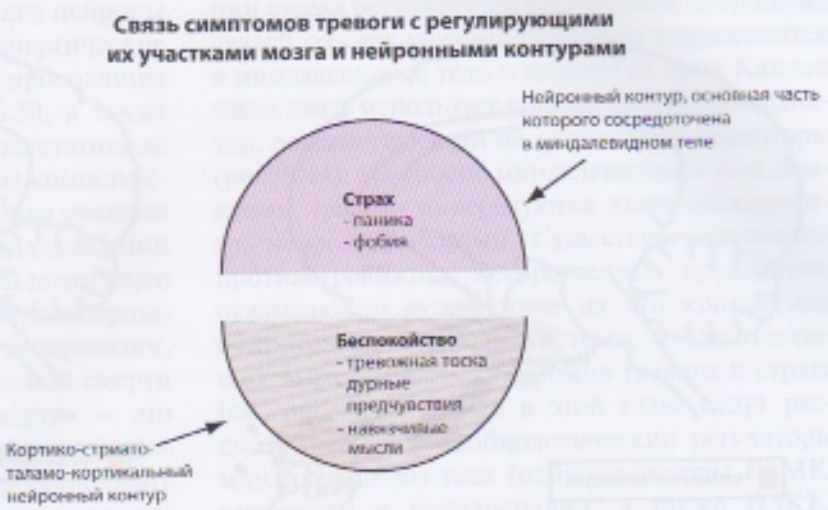


Рис. 9.7. Связь симптомов тревоги с нейронными контурами. Симптомы тревоги и страха (например, паника, фобии) регулируются нейронным контуром, основная часть которого сосредоточена в миндалевидном теле. Беспокойство в свою очередь регулируется кортико-стриато-таламо-кортикальной петлей. Эти нейронные контуры могут быть задействованы при каждом тревожном расстройстве, при этом разница в клинических проявлениях связана скорее не с тем, затронут ли специфический нейронный контур, а с различными нарушениями функционирования этих нейронных контуров

Миндалевидное тело и нейробиология страха

Миндалевидное тело — это расположенный рядом с гиппокампом центр, имеющий форму миндалины. Миндалевидное тело образует важные анатомические соединения, позволяющие интегрировать сенсорную и когнитивную информацию, и затем решать: запускать реакцию страха или нет. Если говорить более конкретно, чувство страха регулируется реципрокными (взаимообратными) связями между миндалевидным телом и отвечающими за регуляцию эмоционального состояния участками префронтальной коры. К этим участкам относится орбитофронтальная и передняя поясная кора (рис. 9.8). Однако страх — это не просто чувство. Страх может предполагать под собой и двигательную реакцию. В зависимости от обстоятельств и темперамента индивида эта реакция может проявляться в форме борьбы, бегства или замирания на месте. Моторный компонент страха отчасти регулируется связями между миндалевидным телом и периакведуктальным (околоводопроводным) серым веществом ствола мозга (рис. 9.9).

Страху сопутствуют также эндокринные реакции. Отчасти это происходит благодаря связям между миндалевидным телом и гипоталамусом, которые вызывают изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что в свою очередь приводит к изменениям концентрации кортизола. Быстрый выброс кортизола может способствовать выживанию при столкновении с реальной, но кратковременной угрозой. Однако продолжительная и устойчивая активация данного компонента реакции страха может привести к увеличению количества сопутствующих соматических заболеваний, включая высокий риск ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа и инсульта (рис. 9.10), а также, потенциально, к атрофии гиппокампа (обсуждалось в главе 6 и продемонстрировано на рис. 6.39, Б). Кроме того, в ответ на страх может измениться дыхание, которое частично регулируется связями между миндалевидным телом и парабрахиальным ядром ствола мозга (рис. 9.11). Приспособительная роль дыхательной системы в ответ на страх заключается в учащении дыхания, что увеличивает шансы на выживание в случаях борьбы/бегства. Однако чрезмерное увеличение частоты дыхания может привести к таким нежелательным симптомам, как одышка, обострение бронхиальной астмы или ложное ощущение удушья (см. рис. 9.11). Все эти симптомы характерны для тревоги, а особенно для ее приступов — панических атак.

Вегетативная нервная система настроена на страх и способна запускать ответ сердечно-сосудистой системы в виде увеличения частоты сердечных сокращений и повышения давления крови, что способствует выживанию в случаях реальной угрозы при реализации реакций борьбы/бегства. Эти вегетативные и сердечно-сосудистые реакции опосредуются связями между миндалевидным телом и голубым пятном, где

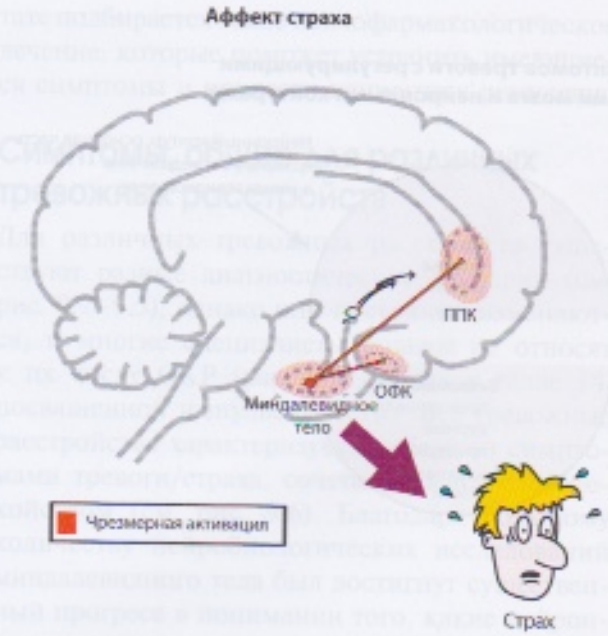


Рис. 9.8. Аффект страха. Чувство страха регулируется реципрокными связями между миндалевидным телом и передней поясной корой (ППК), а также между миндалевидным телом и орбитофронтальной корой (ОФК). Возможно, чрезмерная активация этих нейронных контуров обеспечивает чувство страха

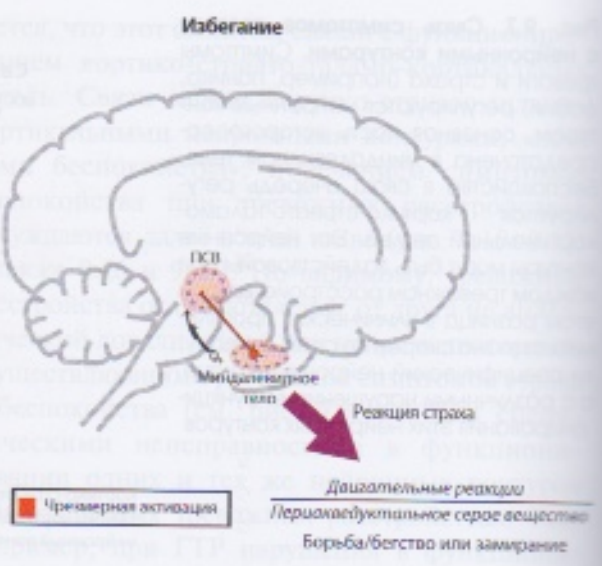


Рис. 9.9. Избегание. Чувство страха может проявляться такой моделью поведения, как избегание, которое отчасти регулируется реципрокными связями между миндалевидным телом и периакведуктальным (околоводопроводным) серым веществом (ПСВ) головного мозга. В данном смысле избегание — это двигательная реакция, аналогичная замиранию в момент угрозы. Другими двигательными ответами являются реакции борьбы или бегства, цель которых — выживание в условиях воздействия угрожающих факторов внешней среды

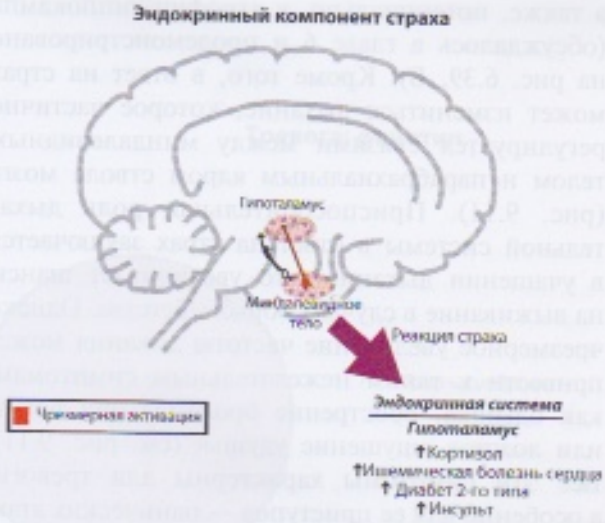


Рис. 9.10. Эндокринный компонент страха. Реакция страха отчасти может характеризоваться изменениями со стороны эндокринной системы, например, повышением концентрации кортизола, вызванным активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси миндалевидным телом. Длительная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и выделение кортизола могут оказать существенное влияние на состояние здоровья, увеличивая риск ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа и инсульта

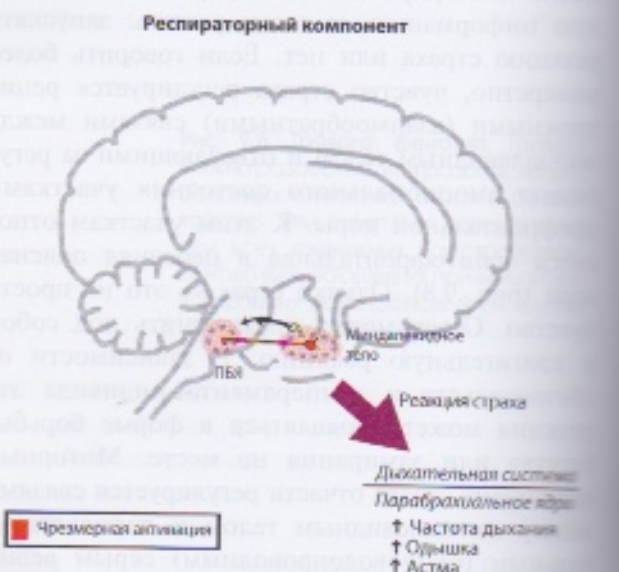


Рис. 9.11. Респираторный компонент страха. В момент реакции страха могут возникать изменения дыхания. Данные изменения регулируются за счет активации парабрахиального ядра (ПБЯ) миндалевидным телом. Неуместная или чрезмерная активация ПБЯ может привести не только к учащению дыхания, но и к таким симптомам, как одышка, обострение бронхиальной астмы или ощущение удушья

расположены тела норадренергических нейронов (см. рис. 9.12; норадренергические нейроны рассматривались в главе 6; норадренергические нейроны и норадренергические проводящие пути представлены на рис. 6.25–6.30, а также на рис. 6.32). Реакции со стороны вегетативной нервной системы являются одним из компонентов тревожных расстройств. Если такие реакции запускаются многократно и в ненадлежащий момент либо продолжительно, результатом этого может стать повышение риска атеросклероза, сердечной ишемии, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда или даже внезапной смерти (см. рис. 9.12). «Испугаться до смерти» — это не всегда преувеличение или образное выражение! Наконец, тревогу могут спровоцировать внутренние причины — травматические воспоминания, хранящиеся в гиппокампе, которые активируются за счет связей последнего с миндалевидным телом (рис. 9.13), особенно при таких состояниях, как ПТСР.

Обработка информации при реализации реакции страха регулируется множеством нейронных связей, за счет которых импульсы направляются в миндалевидное тело и исходят от него. Каждая такая связь использует конкретный нейромедиатор, воздействующий на конкретные рецепторы (рис. 9.14). На уровне миндалевидного тела симптомы тревоги опосредуются лишь несколькими нейромедиаторами. Существует множество противотревожных лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на эти конкретные нейротрансмиттерные системы и уменьшающих выраженность симптомов тревоги и страха (см. рис. 9.14). Далее в этой главе будут рассматриваться нейробиологические регуляторы миндалевидного тела (нейромедиаторы ГАМК, серотонин и норадреналин, а также ПЗКК) и анксиолитики, терапевтическое действие которых связано с влиянием на эти нейромедиаторы.

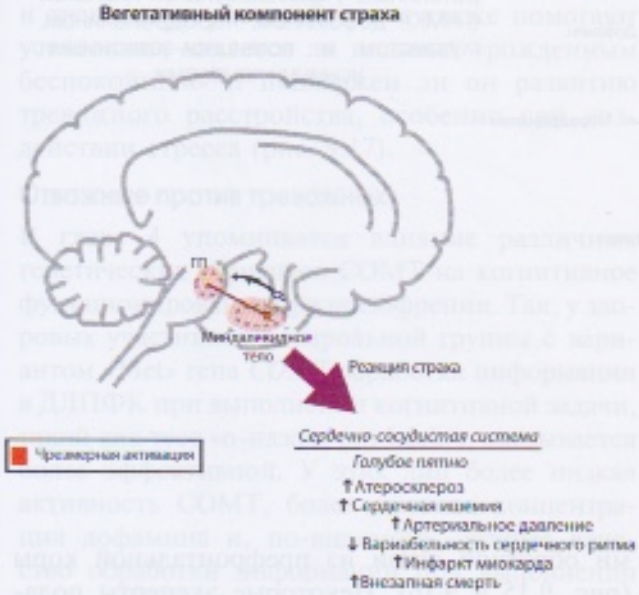


Рис. 9.12. Вегетативный компонент страха. С чувством страха часто связывают вегетативные реакции. Они включают увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и величины артериального давления (АД), которые регулируются реципрокными связями между миндалевидным телом и голубым пятном (ГП). Длительная активация этого нейронного контура может привести к повышению риска развития атеросклероза, сердечной ишемии, изменений АД, уменьшения вариабельности сердечного ритма, инфаркта миокарда и даже внезапной смерти

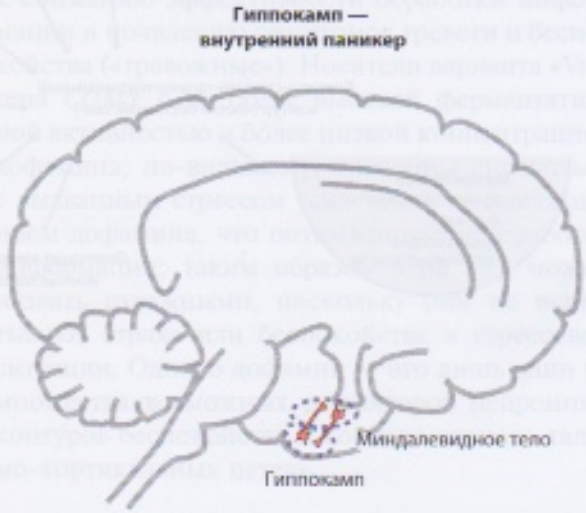


Рис. 9.13. Гиппокамп и повторное переживание. Тревогу могут вызывать не только внешние стимулы, но и воспоминания. Травматические воспоминания, хранящиеся в гиппокампе, могут активировать миндалевидное тело, которое в свою очередь активирует другие области мозга и вызывает реакцию страха. Данное состояние называется повторным переживанием и является характерной особенностью посттравматического стрессового расстройства

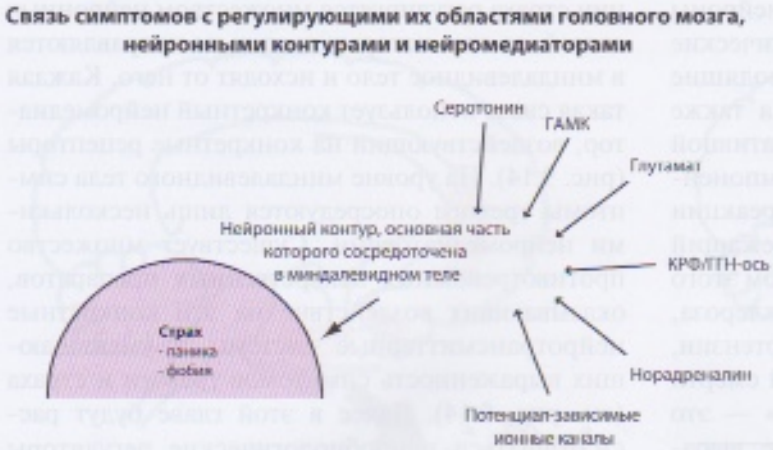


Рис. 9.14. Связь симптомов тревоги с нейронными контурами и нейромедиаторами. Симптомы тревоги/страха связаны с нарушением функционирования расположенных в миндалевидном теле нейронных контуров. Эти нейронные контуры регулируются такими нейромедиаторами, как серотонин, γ-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат, кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ) и норадреналин. Также в нейротрансмиссию в этих контурах вовлечены потенциал-зависимые ионные каналы

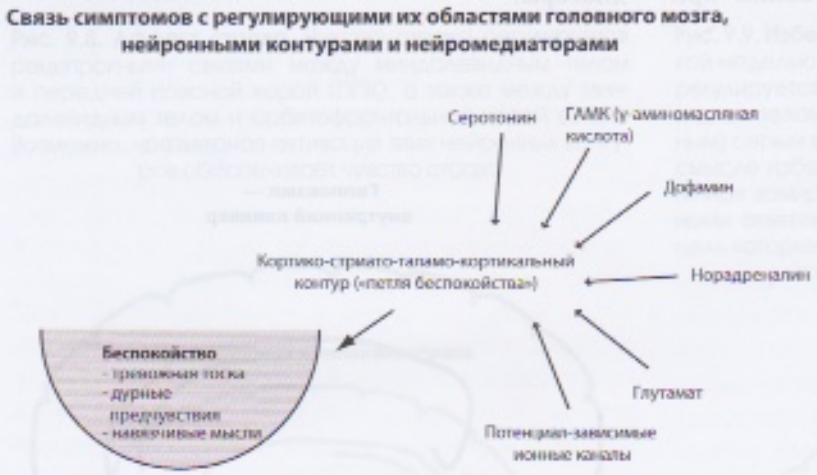


Рис. 9.15. Связь симптомов беспокойства с нейронными контурами и нейромедиаторами. Симптомы беспокойства связаны с нарушением функционирования кортико-стриато-таламо-кортикальных петель, которые регулируются серотонином, γ-аминомасляной кислотой (ГАМК), дофамином, норадреналином, глутаматом и потенциал-зависимыми ионными каналами

Кортико-стриато-таламо-кортикальные петли и нейробиология беспокойства

Дофамин и врожденное беспокойство?

Беспокойство, второй основной симптом тревожных расстройств, вовлекает в патологический процесс другой уникальный нейронный контур (рис. 9.15). Беспокойство, которое может включать тревожную тоску, дурные предчувствия, катастрофическое мышление и навязчивые мысли (обсессии), связано с кортико-стриато-таламо-кортикальными петлями обратной связи из префронтальной коры (рис. 9.15 и 9.16). Некоторые эксперты полагают, что подобные кортико-стриато-таламо-кортикальные петли обратной связи регулируют соответствующие симптомы, относящиеся к различным видам повторяющихся мыслей: руминации («умственная жвачка»), навязчивые и бредовые идеи. Этими нейронными контурами управляет несколько нейромедиаторов и регуляторов, таких, как серотонин, ГАМК, дофамин, норадреналин, глутамат и потенциал-зависимые ионные каналы (см. рис. 9.15). Многие из этих же нейромедиаторов и регуляторов управляют функциями миндалевидного

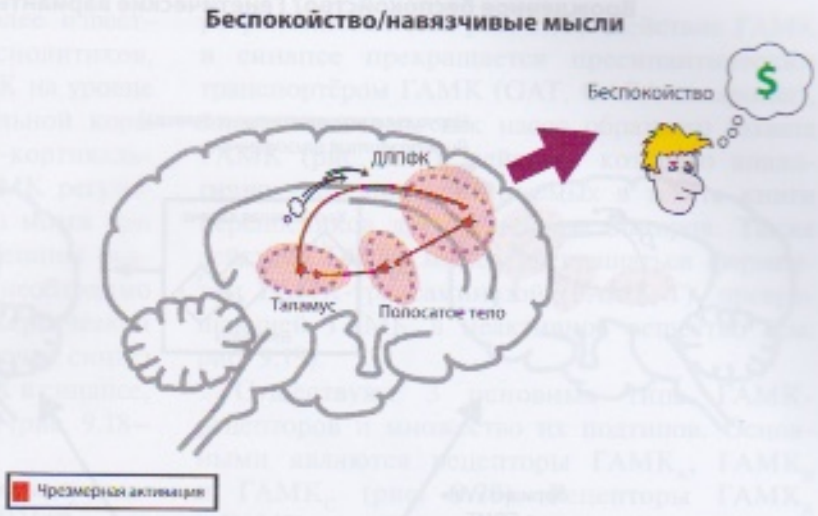


Рис. 9.16. Нейронный контур беспокойства/навязчивых мыслей. На данном рисунке изображена кортико-стриато-таламо-кортикальная петля, начинающаяся и заканчивающаяся в дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК). Чрезмерная активация данного нейронного контура может приводить к развитию беспокойства или навязчивых мыслей

тела (см. рис. 9.14). Доступность одного из этих нейромедиаторов, а именно дофамина, в префронтальной коре регулируется различными вариантами генов, отвечающих за синтез фермента COMT. Различия в доступности дофамина могут влиять на риск развития беспокойства и тревожного расстройства, а также помогают установить, является ли индивид «рожденным беспокойным» и подвержен ли он развитию тревожного расстройства, особенно при воздействии стресса (рис. 9.17).

Отважные против тревожных

В главе 4 упоминается влияние различных генетических вариантов COMT на когнитивное функционирование при шизофрении. Так, у здоровых участников контрольной группы с вариантом «Met» гена *COMT* обработка информации в ДЛПФК при выполнении когнитивной задачи, такой как тест «n-назад» («n-back»), оказывается более эффективной. У этих лиц более низкая активность COMT, более высокая концентрация дофамина и, по-видимому, лучшее качество обработки информации при выполнении заданий, требующих активации исполнительных функций, что подразумевает вовлечение нейронных контуров ДЛПФК. По причине более эффективной когнитивной обработки информации такие лица также имеют меньший риск развития шизофрении, чем носители варианта «Val» гена *COMT* (см. рис. 4.44).

На первый взгляд кажется, что наибольшими биологическими преимуществами обладают носители варианта «Met» гена *COMT*. Однако это не всегда так. В частности, это не так, если речь идет об обработке информации, связанной со стрессом, что приводит к высвобождению дофамина. При генотипе «Met», который связан с низкой активностью *COMT* и высокой концентрацией дофамина, стрессоры, по-видимому, могут приводить к чрезмерной активности дофаминовой нейротрансмиттерной системы, что в условиях стресса приводит к снижению эффективности обработки информации и появлению симптомов тревоги и беспокойства («тревожные»). Носители варианта «Val» гена *COMT* с их более высокой ферментативной активностью и более низкой концентрацией дофамина, по-видимому, способны справиться с вызванным стрессом усиленным высвобождением дофамина, что оптимизирует переработку информации; таким образом этих лиц можно назвать отважными, поскольку они не испытывают страха или беспокойства в стрессовой ситуации. Однако дофамин — это лишь один из множества возможных регуляторов нейронных контуров беспокойства и кортико-стриато-таламо-кортикальных петель.

γ-Аминомасляная кислота и бензодиазепины

ГАМК — это один из ключевых нейромедиаторов, связанных с развитием тревоги и противотревожным действием многих лекарственных препаратов, применяемых для лечения спектра тревожных расстройств. ГАМК — это основной тормозной нейромедиатор в головном мозге. В норме ГАМК играет важную регулирующую роль, уменьшая активность многих нейронов, включая те, что находятся в миндалевидном теле и в кортико-стриато-таламо-кортикальных петлях. Устранение тревоги за счет действия

Врожденное беспокойство? Генетические варианты COMT и стресс

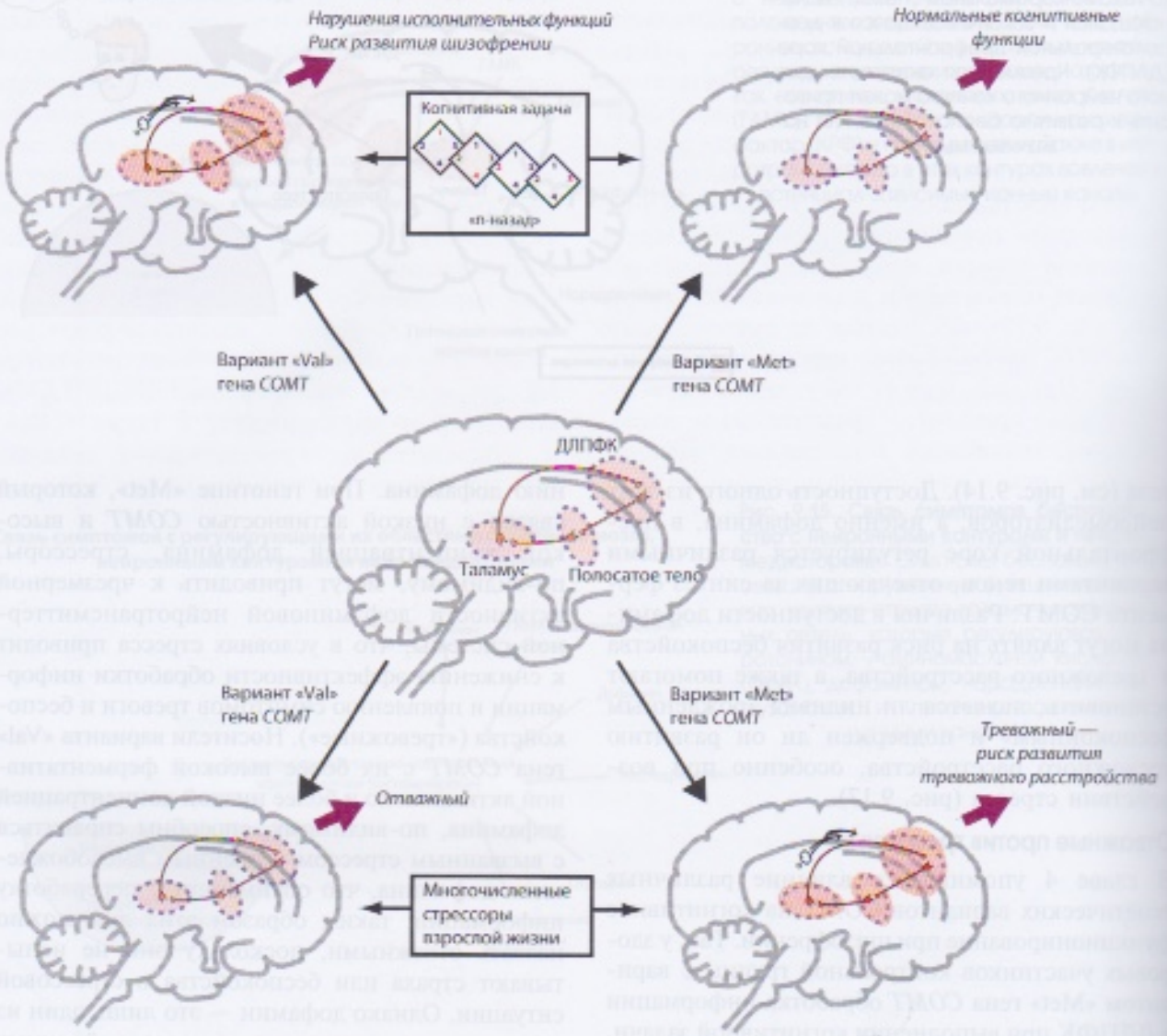


Рис. 9.17. Генетические варианты *COMT* и стресс. Активность кортико-стриато-таламо-кортикальной петли в ходе выполнения когнитивных задач может отличаться, в зависимости от имеющегося у индивида варианта гена, кодирующего катехол-О-метилтрансферазу (*COMT*, catechol-O-methyl-transferase) (верхняя часть иллюстрации). Таким образом, у лиц с вариантом «Met» гена *COMT* (то есть тех, у кого активность COMT ниже и вследствие этого выше концентрация дофамина) активация может быть нормальной, а проблемы с выполнением когнитивных задач могут отсутствовать. У обладателей варианта «Val» гена *COMT* может отмечаться недостаточная эффективность когнитивной обработки информации, вследствие чего такие лица могут нуждаться в чрезмерной активации этого контура и потенциально совершать больше ошибок при выполнении таких же задач. У обладателей варианта «Val» гена *COMT* может также отмечаться повышенный риск развития шизофрении. Однако кортико-стриато-таламо-кортикальная петля также регулирует чувство беспокойства, поэтому имеющийся у индивида вариант гена *COMT* может влиять еще и на реакцию на стресс. Однако в данном случае ситуация с более выгодным генотипом выглядит прямо противоположно. У лиц с вариантом «Met» гена *COMT* активность катехол-О-метилтрансферазы ниже, а концентрация дофамина в результате этого более высокая. У таких индивидов высвобождение дофамина в ответ на стресс может быть избыточным и способствовать развитию беспокойства, а в конечном итоге — повышению риска развития тревожных расстройств. В то же время, носители варианта «Val» гена *COMT* могут реагировать на стресс в меньшей степени, потому что их катехол-О-метилтрансфераза разрушает избыточный дофамин

бензодиазепинов, вероятно, наиболее известных и широко применяемых анксиолитиков, связано с усилением действия ГАМК на уровне миндалевидного тела и префронтальной коры в составе кортико-стриато-таламо-кортикальных петель. Чтобы понять, как ГАМК регулирует нейронные контуры головного мозга при тревоге и каким образом бензодиазепины оказывают противотревожный эффект, необходимо понимать функционирование ГАМКергической нейротрансмиттерной системы, включая синтез ГАМК, прекращение действия ГАМК в синапсе, а также свойства ГАМК-рецепторов (рис. 9.18–9.24).

ГАМК образуется из аминокислоты глутамата (глутаминовая кислота) благодаря действию фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD, glutamic acid decarboxylase) (см. рис. 9.18). После синтеза в пресинаптических нейронах везикулярные транспортёры тормозных аминокислот (VIAAT, vesicular inhibitory amino acid transporter) переносят ГАМК в синаптические пузырьки, где ГАМК накапливается до момента своего высвобождения в синапс в ходе тормозной нейротрансмиссии (см. рис. 9.18). Действие ГАМК в синапсе прекращается пресинаптическим транспортёром ГАМК (GAT, GABA transporter), также известным как насос обратного захвата ГАМК (рис. 9.19), действие которого аналогично действию упоминаемых в тексте книги переносчиков других нейромедиаторов. Также действие ГАМК может прекращаться ферментом ГАМК-трансаминазой (ГАМК-Т), превращающей ГАМК в неактивное вещество (см. рис. 9.19).

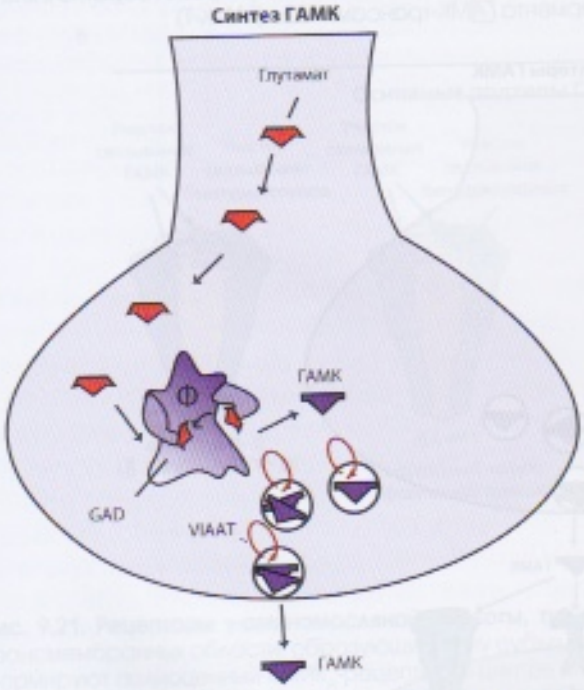


Рис. 9.18. Синтез γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Аминокислота глутамат превращается в ГАМК за счет действия фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD, glutamic acid decarboxylase). После синтеза ГАМК переносится в синаптические пузырьки с помощью везикулярных транспортёров тормозных аминокислот (VIAAT, vesicular inhibitory amino acid transporters), где накапливается до момента своего высвобождения в синапс в ходе нейротрансмиссии

Существуют 3 основных типа ГАМК-рецепторов и множество их подтипов. Основными являются рецепторы $ГАМК_A$, $ГАМК_B$ и $ГАМК_C$ (рис. 9.20). Рецепторы $ГАМК_A$ и $ГАМК_C$ являются лиганд-зависимыми ионными каналами и одновременно с этим — частью макромолекулярного комплекса, формирующего тормозные хлоридные каналы (рис. 9.21). Различные подтипы $ГАМК_A$-рецепторов являются мишенями для бензодиазепинов, седативных снотворных препаратов, барбитуратов и/или алкоголя (см. рис. 9.21), а также они вовлечены в осуществление как тонической, так и фазической тормозной нейротрансмиссии в ГАМК-синапсах (рис. 9.22). Физиологическая роль $ГАМК_C$-рецепторов еще окончательно не раскрыта, но, судя по всему, мишенью для бензодиазепиновых препаратов они не являются. $ГАМК_B$-рецепторы относятся к другому классу рецепторов — это рецепторы, связанные с G-белком. $ГАМК_B$-рецепторы могут быть соединены с кальциевыми или/и калиевыми каналами, они могут принимать участие в реализации механизмов боли, памяти, настроения и других функций ЦНС.

Подтипы $ГАМК_A$-рецепторов

$ГАМК_A$-рецепторы играют решающую роль в обеспечении тормозной нейротрансмиссии, а также являются основной мишенью бензодиазепиновых анксиолитиков. Молекулярная структура $ГАМК_A$-рецепторов представлена на рис. 9.21. Каждая субъединица $ГАМК_A$-рецептора имеет 4 трансмембранных домена (см. рис. 9.21, А). Когда 5 субъединиц объединяются вместе, они формируют полипептидный $ГАМК_A$-рецептор с хлоридным каналом посередине (см. рис. 9.21, Б). Существует множество различных подтипов $ГАМК_A$-рецепторов, которые отличаются друг от друга наличием тех или иных субъединиц (рис. 9.21, В). Субъединицы $ГАМК_A$-рецепторов иногда также называют изоформами. Существуют следующие варианты

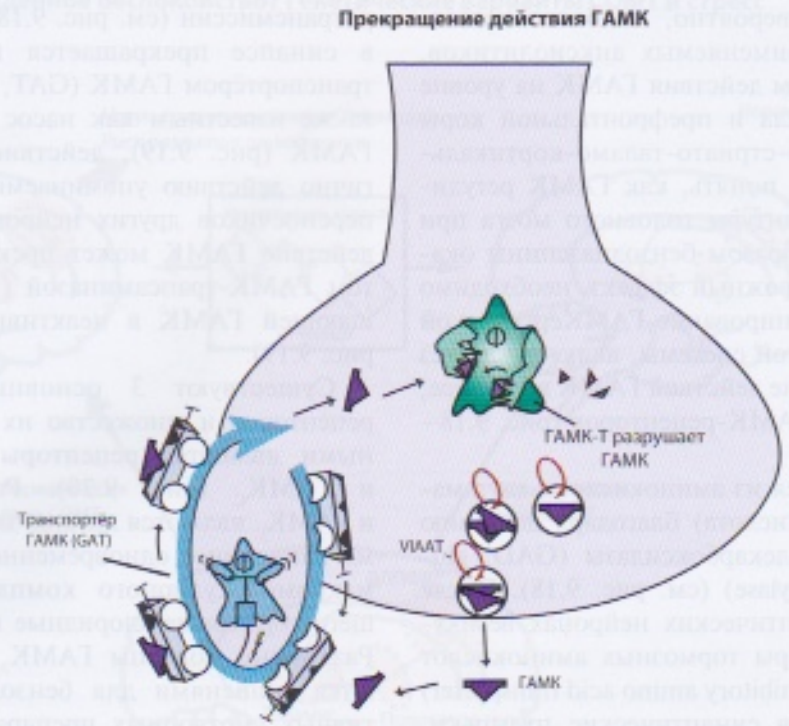


Рис. 9.19. Прекращение действия γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Действие ГАМК может быть прекращено за счет ряда механизмов. ГАМК может переноситься из синаптической щели обратно в пресинаптический нейрон с помощью транспортёра ГАМК (GAT, GABA transporter). Здесь ГАМК может быть повторно упакована в синаптические пузырьки для использования в будущем. Другой способ состоит в превращении ГАМК после транспортировки обратно в клетку в неактивное вещество за счет действия фермента ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т)

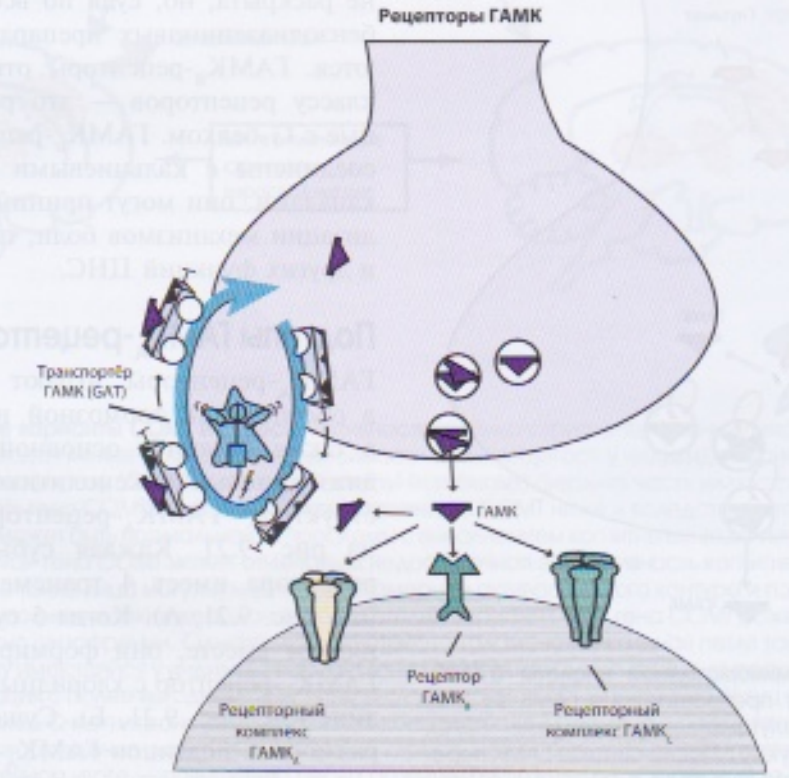


Рис. 9.20. Рецепторы γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). На рисунке показаны рецепторы ГАМК, регулирующие ее нейротрансмиссию. К их числу относится транспортёр ГАМК (GAT, GABA transporter), а также 3 основных типа постсинаптических ГАМК-рецепторов: ГАМК$_A$, ГАМК$_B$, и ГАМК$_C$. Рецепторы ГАМК$_A$ и ГАМК$_C$ — это лиганд-зависимые ионные каналы; они являются частью макромолекулярного комплекса, который формирует ингибирующий (тормозной) хлоридный канал. ГАМК$_B$-рецепторы в свою очередь являются рецепторами, связанными с G-белком, они могут соединяться с кальциевыми или калиевыми каналами

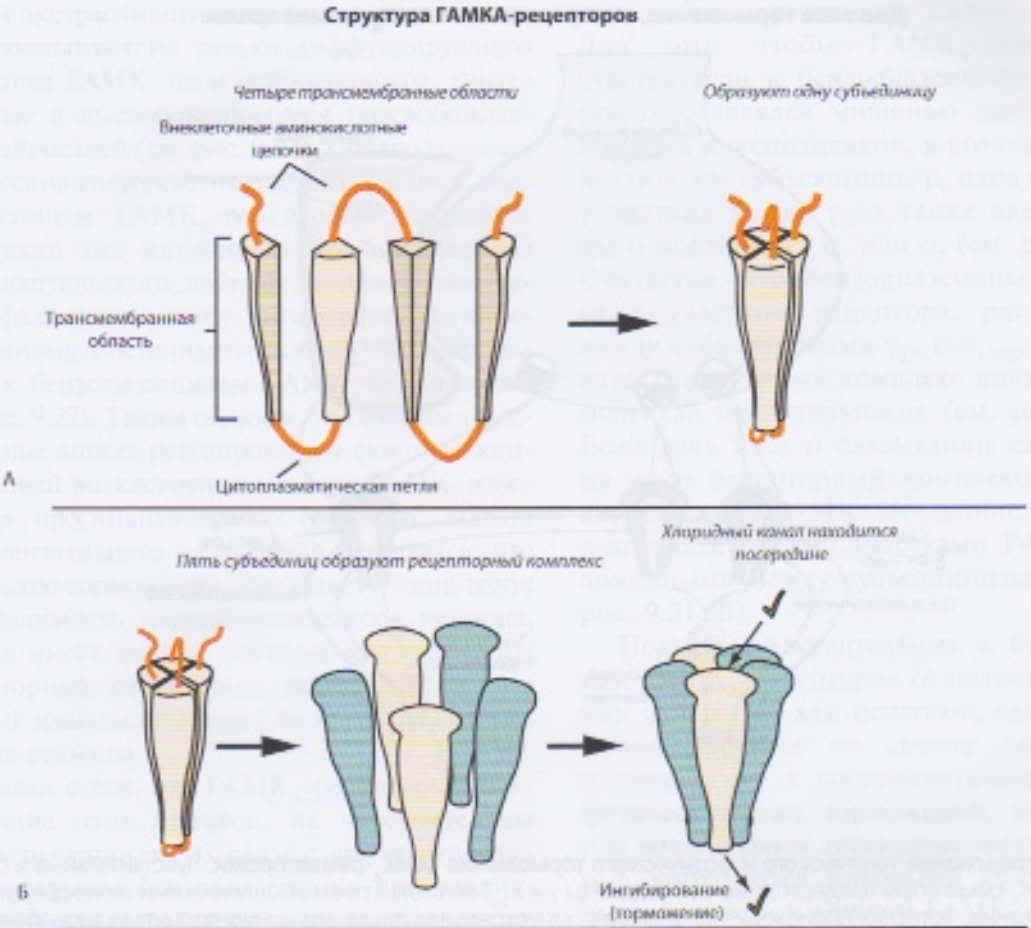


Рис. 9.21. Рецепторы γ-аминомасляной кислоты, тип А (ГАМК$_A$-рецепторы). (А) На рисунке представлены четыре трансмембранных области, образующие одну субъединицу ГАМК$_A$-рецептора. (Б) Пять копий этих субъединиц вместе формируют полноценный ГАМК$_A$-рецептор, в центре которого расположен хлоридный канал. (В) При формировании ГАМК$_A$-рецептора могут сочетаться разные типы субъединиц (которые также называют изоформами, или подтипами). Они включают шесть разных изоформ альфа (α), три разных изоформы бета (β), три разных изоформы гамма (γ), а также изоформы дельта (δ), эпсилон (ε), пи (π), тета (θ) и три разных изоформы ро (ρ). Тип и функция каждого подтипа ГАМК$_A$-рецепторов будут зависеть от того, какими субъединицами он будет образован. Чувствительные к бензодиазепинам ГАМК$_A$-рецепторы (два центральных на рисунке) содержат субъединицы γ и α_{1-3}, и опосредуют фазическое торможение, которое запускается пиковыми концентрациями высвобождаемой в синапс ГАМК. Чувствительные к бензодиазепинам ГАМК$_A$-рецепторы, содержащие α_1-субъединицы, участвуют в регуляции сна (на рисунке второй слева), а содержащие субъединицы α_2 и/или α_3 — в регуляции тревоги (второй справа). ГАМК$_A$-рецепторы, имеющие в своей структуре субъединицы α_4, α_5, γ_1 или δ (крайний справа), нечувствительны к бензодиазепинам, они расположены вне синапсов и регулируют тоническое торможение

Два типа торможения, опосредуемого ГАМК$_A$-рецепторами

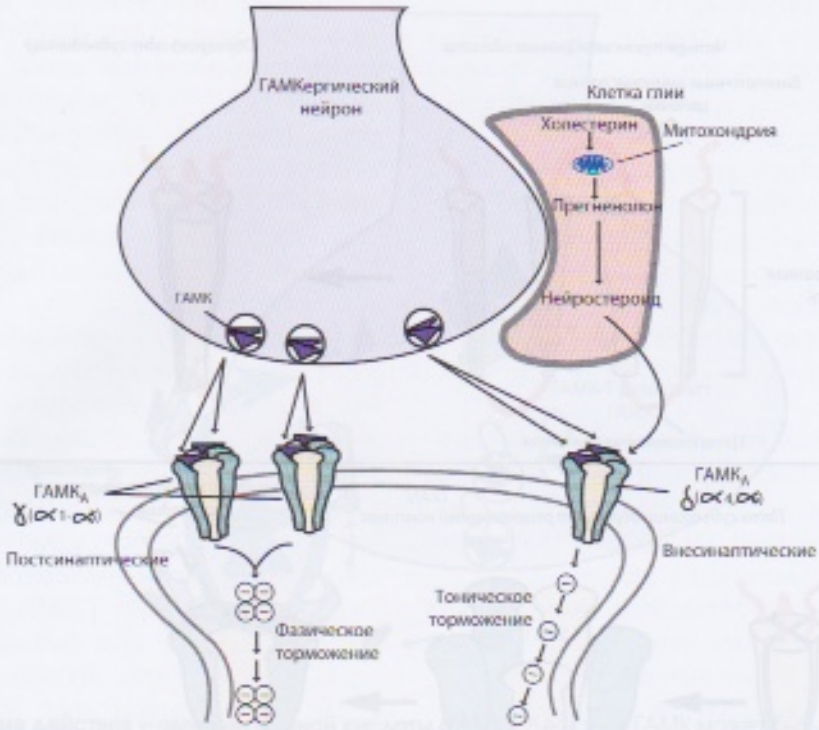


Рис. 9.22. Опосредование тонического и фазического торможения ГАМК$_A$-рецепторами. Чувствительные к бензодиазепинам ГАМК$_A$-рецепторы (содержащие субъединицы γ и α_{1-3}) являются постсинаптическими и опосредуют фазическое торможение, которое происходит вспышками, запускаемыми пиковыми концентрациями высвобождаемой в синапс γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Нечувствительные к бензодиазепинам ГАМК$_A$-рецепторы (содержащие субъединицы α_4, α_6, γ_1 или δ) расположены вне синапса и захватывают ГАМК, диффундирующую из синапса, а также нейростероиды, которые синтезируются и выделяются нейроглией. Эти рецепторы опосредуют тоническое торможение (то есть опосредованное окружающей концентрацией внеклеточной ГАМК, покинувшей синапс)

изоформ: α (с шестью изоформами от α_1 до α_6), β (с тремя изоформами от β_1 до β_3), γ (с тремя изоформами от γ_1 до γ_3), δ, ε, π, θ и ρ (с тремя изоформами от ρ_1 до ρ_3) (см. рис. 9.21, В). Важно подчеркнуть, что функции ГАМК$_A$-рецепторов могут значительно отличаться, в зависимости от того, какие субъединицы их образуют.

Нечувствительные к бензодиазепинам ГАМК$_A$-рецепторы

Нечувствительные к бензодиазепинам ГАМК$_A$-рецепторы — это рецепторы, имеющие в своей структуре субъединицы α_4, α_6, γ_1 или δ (см. рис. 9.21, В). ГАМК$_A$-рецепторы, имеющие в своем составе субъединицу δ или γ, в сочетании с субъединицами α_4 или α_6 не связываются с бензодиазепинами (при этом при наличии δ-субъединицы данное свойство выражено в большей степени, чем при наличии γ-субъединицы). Такие ГАМК$_A$-рецепторы связываются с другими модуляторами: с нейростероидами естественного происхождения, а также с алкоголем и некоторыми анестетиками общего действия (см. рис. 9.21, В). Участок связывания этих небензодиазепиновых модуляторов находится между субъединицами α и δ, на каждый рецепторный комплекс приходится по одному участку связывания (см. рис. 9.21, В). С одним рецепторным комплексом связываются две молекулы ГАМК, при этом участки связывания располагаются между субъединицами α и β. Иногда эти участки называют агонистическими участками ГАМК (см. рис. 9.21, В). Таким образом, участки связывания с модуляторами и агонистические участки ГАМК располагаются в разных местах. Поэтому участки связывания с модуляторами часто называют *аллостерическими* (буквально «другой участок»), а связывающиеся с ними вещества называют *аллостерическими модуляторами*. Подтипы ГАМК$_A$-рецепторов, нечувствительных к бензодиазепинам (с δ-субъединицами, сочетающимися с α_4- или α_6-субъединицами), распо-

ложены экстрасинаптически (вне синапсов), где они захватывают не только диффундирующую из синапса ГАМК, но и нейростероиды, синтезируемые и высвобождающиеся (высвобождаемые) нейроглией (см. рис. 9.22). Предполагается, что внесинаптические нечувствительные к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторы опосредуют тонический тип ингибирования (торможения) постсинаптического нейрона, в противоположность фазическому типу ингибирования, опосредованному постсинаптическими чувствительными к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторами (см. рис. 9.22). Таким образом, тоническое ингибирование может регулироваться фоновой концентрацией внеклеточных молекул ГАМК, избежавших пресинаптического обратного захвата и ферментативного разрушения. Считается, что тоническое торможение определяет общий тонус и возбудимость постсинаптического нейрона, а также имеет важное значение для некоторых регуляторных параметров, таких, как частота нервных импульсов в ответ на внешние возбуждающие стимулы.

В связи с тем, что $ГАМК_A$-рецепторы, регулирующие этот процесс, не чувствительны к бензодиазепинам, их связь с противотревожным действием бензодиазепинов при различных тревожных расстройствах маловероятна. Однако анестетики и новые снотворные препараты воздействуют именно на эти экстрасинаптические нечувствительные к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторы. Возможно также, что новые синтетические нейростероиды, которые тоже воздействуют на нечувствительные к бензодиазепинам подтипы $ГАМК_A$-рецепторов, со временем станут новыми анксиолитиками. Более того, сама тревога отчасти может зависеть от того, достаточен ли уровень тонического торможения в критически важных анатомических областях, таких, как миндалевидное тело и кортикальные части кортико-стриато-таламо-кортикальных петель. Можно добавить, что в установлении тормозного тонуса в ключевых областях головного мозга важную роль могут играть нейростероиды естественного происхождения. Если регуляция этого тонуса нарушается, то аномальная нейрональная возбудимость может стать фактором развития различных тревожных расстройств.

Чувствительные к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторы

Чувствительные к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторы имеют несколько структурных и функциональных отличий от нечувствительных к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторов. Для того чтобы $ГАМК_A$-рецептор был чувствителен к бензодиазепинам и, соответственно, являлся мишенью для бензодиазепиновых анксиолитиков, в его состав должны входить две субъединицы β, одна субъединица γ подтипа γ_2 или γ_3, а также две субъединицы α подтипа α_1, α_2 или α_3 (см. рис. 9.21, В). Считается, что бензодиазепины связываются с участком рецептора, расположенном между субъединицами $\gamma_{2/3}$ и $\alpha_{1/2/3}$, при этом на один рецепторный комплекс приходится одна молекула бензодиазепина (см. рис. 9.21, В). Если речь идет о связывании самой ГАМК, на один рецепторный комплекс приходится две молекулы ГАМК. Последние связываются с агонистическими участками ГАМК, расположенными между субъединицами α и β (см. рис. 9.21, В).

Подтипы чувствительных к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторов (с наличием субъединиц γ и $\alpha_{1/2/3}$), как полагают, являются постсинаптическими по своему расположению и опосредуют в постсинаптическом нейроне фазический тип торможения, возникающий под воздействием тормозных импульсов, которые запускаются пиковыми концентрациями высвобождаемой в синапс ГАМК (см. рис. 9.22). Теоретически бензодиазепины, воздействующие на эти рецепторы, особенно на их подтипы $\alpha_{2/3}$, расположенные группами на постсинаптических ГАМК-участках, должны оказывать противотревожное действие за счет усиления фазического постсинаптического торможения. Если такое действие окажется направлено на чрезмерно активные выходные нейроны миндалевидного тела или кортико-стриато-таламо-кортикальных петель, оно теоретически обеспечит анксиолитический эффект, ослабляя страх и тревогу.

Не все чувствительные к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторы одинаковые. В частности, чувствительные к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторы с субъединицами α_1 наиболее важны при регуляции сна и являются предполагаемыми мишенями множества седативных и снотворных лекарственных препаратов, включая бензодиазепины и небензодиазепиновые позитивные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$-рецепторов (см. рис. 9.21, В). Подтип α_1 $ГАМК_A$-рецепторов и связывающиеся с ним лекарственные препараты рассматривается далее в главе 11, посвященной сну. Некоторые из этих препаратов селективны исключительно к подтипу α_1 $ГАМК_A$-рецепторов.

В то же время чувствительные к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторы с субъединицами α_2 (и/или α_3) наиболее важны в регуляции тревоги и являются предполагаемыми мишенями для бензодиазепиновых анксиолитиков (см. рис. 9.21, В). Однако доступные в настоящее время бензодиазепины неселективны к $ГАМК_A$-рецепторам с различными α-субъединицами. Поэтому продолжается поиск селективных $\alpha_{2/3}$-препаратов, которые можно будет использовать для лечения тревожных расстройств. Теоретически такие препараты должны устранять тревогу, не вызывая седативного эффекта. Предполагается, что селективные частичные агонисты субъединиц $\alpha_{2/3}$ чувствительных к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторов будут в меньшей степени вызывать эйфорию и обладать меньшим подкрепляющим эффектом, а следовательно, обладать меньшим потенциалом развития злоупотребления, зависимости, а также проблем в связи с отменой. Такие препараты на данный момент находятся на стадии изучения, но в клиническую практику они еще не внедрены. Аномальная экспрессия субъединиц γ_2, α_3 или δ связана с различными типами эпилепсии. Экспрессия подтипов рецепторов может изменяться при длительном назначении бензодиазепинов и их отмене, а также теоретически может быть изменена у пациентов с различными тревожными расстройствами.

Бензодиазепины в качестве позитивных аллостерических модуляторов

Чувствительный к бензодиазепинам $ГАМК_A$-рецепторный комплекс регулируется не только самой ГАМК, но и бензодиазепинами. При этом регуляция бензодиазепинами осуществляется в высокоспециализированных аллостерических модуляторных участках связывания (рис. 9.23). Данный факт натолкнул исследователей на мысль, что могут существовать эндогенные бензодиазепины естественного происхождения, которые синтезируются в головном мозге (у мозга есть свой диазепам!). Однако определить хотя бы одно такое вещество никому пока не удалось. Помимо этого, теперь известно, что синтетические лекарственные препараты небензодиазепиновой структуры также связываются с бензодиазепиновыми рецепторами. Все это привело к большой путанице в терминологии: утверждение о том, что небензодиазепиновые препараты также связываются с бензодиазепиновыми рецепторами, кажется совершенно нелогичным! Сегодня многие эксперты называют бензодиазепиновый участок $ГАМК_A$-рецепторов *аллостерическим модулирующим участком*, а все, что с ним связывается, включая бензодиазепины, — *аллостерическими модуляторами*.

Сама по себе ГАМК способна увеличить частоту открытия хлоридного канала, но лишь до определенного предела (сравните части А и Б на рис. 9.23). Предполагается, что сочетание ГАМК с бензодиазепинами увеличивает частоту открытия тормозных хлоридных каналов, но не увеличивает проводимость ионов хлора через отдельные каналы, равно как и не увеличивает длительность открытия канала. В конечном итоге торможение усиливается. Большее торможение, предположительно, обеспечивает более выраженный анксиолитический эффект. Как это происходит? Ответ состоит на том, что на аллостерических модуляторных участках связывания ГАМК-рецепторов бензодиазепины действуют как агонисты. Они являются позитивными аллостерическими модуляторами (ПАМы), но сами по себе никакой активностью не обладают. Таким образом, когда бензодиазепины связываются с аллостерическими модуляторными участками, они не обладают никакой активностью до тех пор, пока одновременно с ними к агонистическим участкам не присоединится ГАМК (сравните части А и В на рис. 9.23).

Как же бензодиазепины действуют в качестве ПАМ? Этот эффект может реализоваться лишь в случае связывания ГАМК с соответствующими агонистическими участками. Сочетание бензодиазепинов, связанных с аллостерическими участками, и ГАМК, связанной с агонистическими участками, увеличивает частоту открытия хлоридных каналов до такого уровня, который никогда бы не был достигнут при действии только лишь ГАМК (сравните части Б и Г на рис. 9.23).

Действие бензодиазепинов (выступающих фактически в роли агонистов) на позитивные аллостерические участки может прекратить нейтральный антагонист флумазенил (рис. 9.24). Флумазенил — это вводимый внутривенно антагонист бензодиазепинов короткого действия, устраняющий передозировку бензодиазепинами или вызванный ими наркоз. Данный препарат способен также вызывать судороги или состояние отмены у зависимых от бензодиазепинов пациентов.

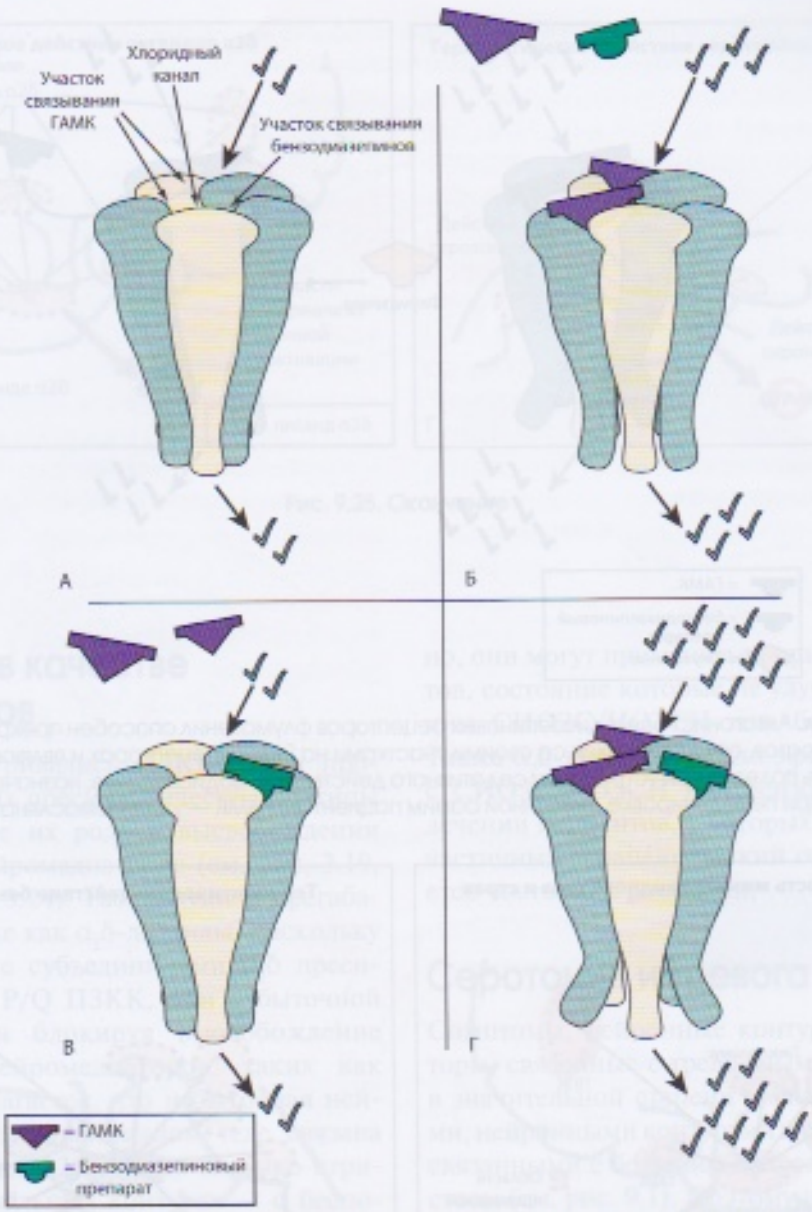


Рис. 9.23. Позитивная аллостерическая модуляция ГАМК$_A$-рецепторов. (А) Чувствительные к бензодиазепинам ГАМК$_A$-рецепторы состоят из пяти субъединиц с хлоридным каналом посередине и имеют участки связывания не только для γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), но и для позитивных аллостерических модуляторов (например, бензодиазепинов). (Б) Когда ГАМК связывается со своими участками на ГАМК$_A$-рецепторе, частота открытия хлоридного канала увеличивается, в результате этого через канал может проходить большее количество ионов хлора. (В) При связывании с ГАМК$_A$-рецепторами позитивных аллостерических модуляторов, таких, как бензодиазепины, в отсутствие ГАМК никаких изменений со стороны хлоридных каналов не следует. (Г) При связывании с ГАМК$_A$-рецепторами позитивных аллостерических модуляторов, таких, как бензодиазепины, при наличии ГАМК частота открытия хлоридных каналов увеличивается еще в большей степени, чем при наличии только лишь ГАМК

Бензодиазепины в качестве анксиолитиков

Представление о том, как бензодиазепиновые анксиолитики регулируют чрезмерную активность миндалевидного тела в ходе реализации реакций страха при тревожных расстройствах, в упрощенном виде представлено на рис. 9.25. Считается, что чрезмерная активность миндалевидного тела (проиллюстрировано на рис. 9.8–9.12, а также на рис. 9.25, А) снижается при усилении фазического торможения, которое обеспечивается действием бензодиазепиновых ПАМ на постсинаптические ГАМК$_A$-рецепторы миндалевидного тела. Это ослабляет исходящую импульсацию, связан-

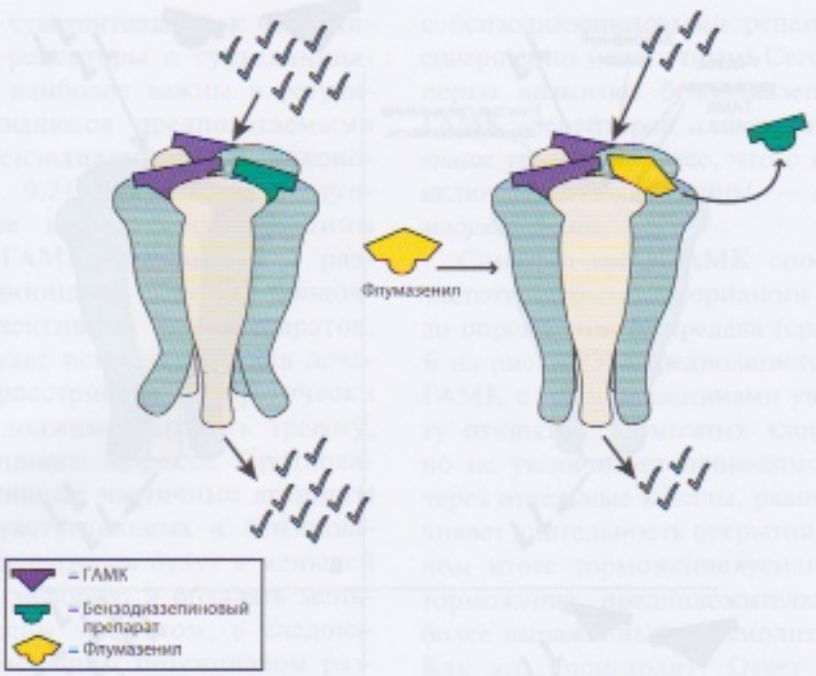


Рис. 9.24. Флумазенил. Антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил способен прекратить действие бензодиазепиновых препаратов, связывающихся со своими участками на $ГАМК_A$-рецепторах и являющихся полными агонистами. Это может быть полезно при устранении седативного действия бензодиазепинов, назначенных с целью анестезии или при передозировке, вызванной самим пациентом. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

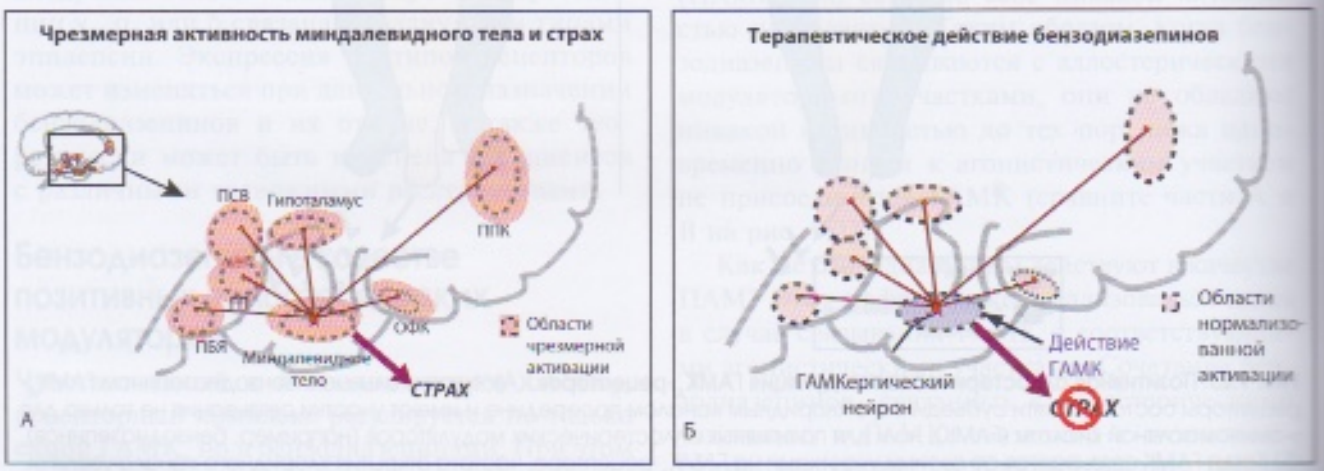


Рис. 9.25. Потенциальное терапевтическое действие анксиолитиков на тревогу/страх. (А) Патологические тревога/страх могут быть обусловлены чрезмерной активацией нейронных контуров миндалевидного тела. (Б) ГАМКергические препараты, такие как бензодиазепины, могут облегчить симптомы тревоги/страха за счет усиления фазического торможения в постсинаптических $ГАМК_A$-рецепторах миндалевидного тела. (В) Лекарственные препараты, связывающиеся с $\alpha_2\delta$-субъединицей пресинаптических N и P/Q потенциал-зависимых кальциевых каналов, способны блокировать избыточное высвобождение глутамата в миндалевидном теле и тем самым снижать выраженность симптомов тревоги. (Г) Миндалевидное тело получает от серотонинергических нейронов входящие сигналы, которые могут оказывать ингибирующее влияние на некоторые сигналы, исходящие от миндалевидного тела. Таким образом, серотонинергические препараты могут ослабить тревогу/страх за счет усиления входящих в миндалевидное тело серотониновых сигналов. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

ную со страхом, что, по-видимому, уменьшает выраженность симптомов страха (рис. 9.25, Б). Теоретически, бензодиазепины также способны ослаблять чрезмерную импульсацию, исходящую из петель беспокойства (рис. 9.26, А), за счет усиления действия тормозных интернейронов в кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контурах (рис. 9.26, Б), что, по-видимому, уменьшает выраженность симптомов беспокойства.

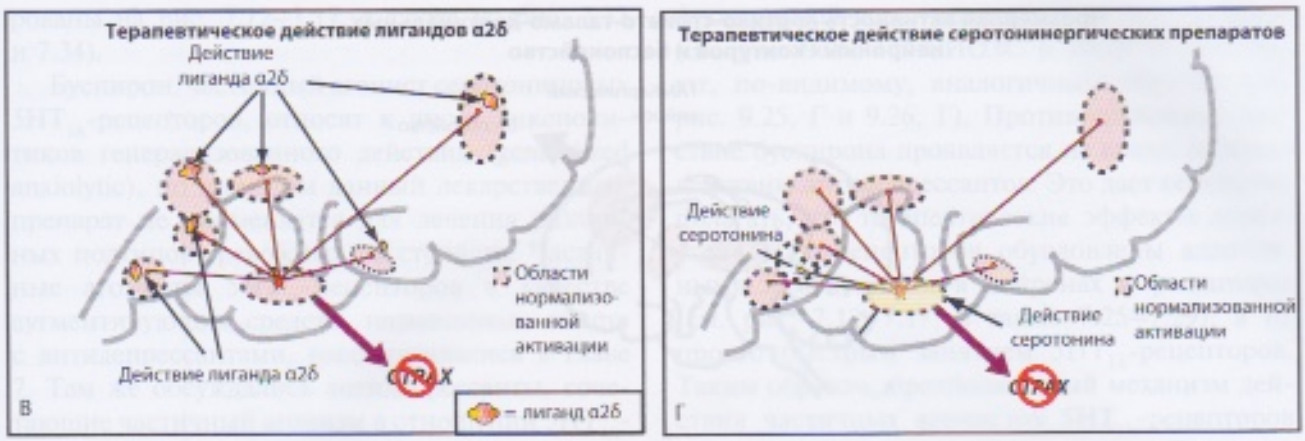


Рис. 9.25. Окончание

$\alpha_2\delta$-Лиганды в качестве анксиолитиков

В главе 3 рассматривались ПЗКК, были проиллюстрированы их пресинаптические подтипы N и P/Q, а также их роль в высвобождении возбуждающих нейромедиаторов (см. рис. 3.19, а также рис. 3.22–3.24). Габапентин и прегабалин известны также как $\alpha_2\delta$-лиганды, поскольку они связываются с субъединицами $\alpha_2\delta$ пресинаптических N и P/Q ПЗКК, при избыточной нейротрансмиссии блокируя высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат. Предполагается, что избыточная нейротрансмиссия в миндалевидном теле связана со страхом (см. рис. 9.25, А), а в кортико-стриато-таламо-кортикальных контурах — с беспокойством (см. рис. 9.26, А). Считается, что $\alpha_2\delta$-лиганды связываются с открытыми и чрезмерно активными ПЗКК в миндалевидном теле (см. рис. 9.25, В), уменьшая выраженность симптомов страха, и в кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контурах (см. рис. 9.26, В), уменьшая выраженность симптомов тревоги. Лиганды $\alpha_2\delta$ прегабалин и габапентин продемонстрировали свое противотревожное действие при социальном тревожном расстройстве и паническом расстройстве. Также доказана их эффективность при лечении эпилепсии и некоторых болевых состояний, включая нейропатическую боль и фибромиалгию. Действие $\alpha_2\delta$-лигандов на ПЗКК рассматривается в главе 10 и проиллюстрировано на рис. 10.17–10.19. Совершенно ясно, что $\alpha_2\delta$-лиганды имеют иные механизмы действия, нежели ингибиторы обратного захвата серотонина или бензодиазепины, а следовательно, они могут применяться при лечении пациентов, состояние которые не улучшается при терапии СИОЗС/ИОЗСН или бензодиазепинами. Также $\alpha_2\delta$-лиганды можно эффективно сочетать с СИОЗС/ИОЗСН или бензодиазепинами при лечении пациентов, у которых развивается лишь частичный терапевтический ответ и не достигается состояние ремиссии.

Серотонин и тревога

Симптомы, нейронные контуры и нейромедиаторы, связанные с тревожными расстройствами, в значительной степени совпадают с симптомами, нейронными контурами и нейромедиаторами, связанными с большим депрессивным расстройством (см. рис. 9.1). Поэтому неудивительно, что лекарственные препараты, создававшиеся как антидепрессанты, доказали свою эффективность при лечении тревожных расстройств. И действительно, в настоящее время ведущим методом лечения тревожных расстройств все чаще становится назначение лекарственных препаратов, первоначально разработанных в качестве антидепрессантов. Серотонин — это ключевой нейромедиатор, принимающий участие в иннервации миндалевидного тела и всех элементов кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контуров, то есть префронтальной коры, полосатого тела и таламуса. Из этого следует, что серотонин участвует в регуляции как страха, так и тревоги (серотониновые пути рассмотрены в главах 5 и 6 и проиллюстрированы на рис. 6.33). Антидепрессанты, увеличивающие синаптическую концентрацию серотонина за счет блокирования серотониновых транспортё-

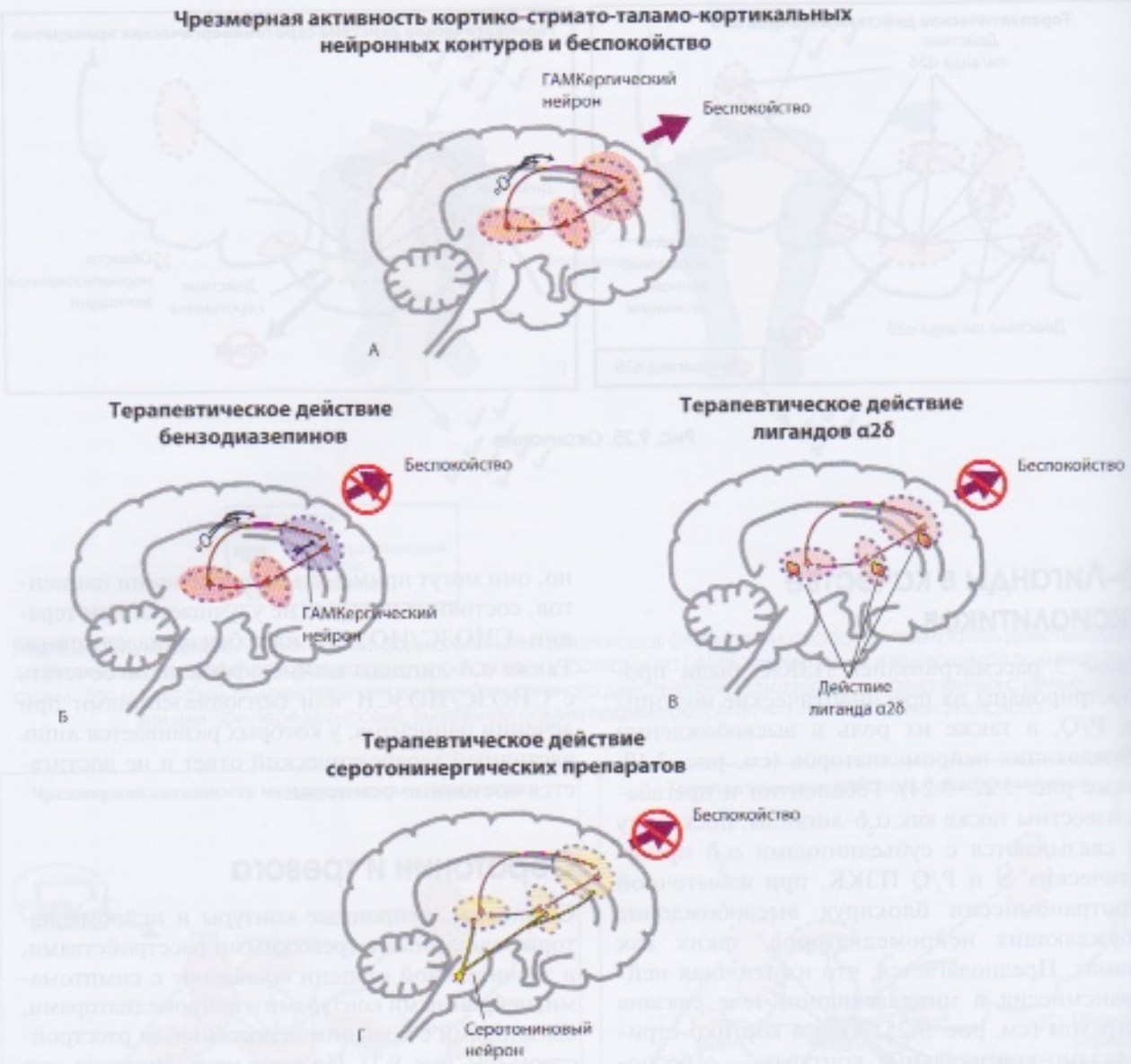


Рис. 9.26. Потенциальное терапевтическое действие анксиолитиков на беспокойство. (А) Чрезмерная активация кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контуров может вызывать патологическое беспокойство. (Б) ГАМКергические препараты, такие как бензодиазепины, способны облегчить симптомы беспокойства за счет усиления активности тормозных вставочных ГАМКергических нейронов, расположенных в префронтальной коре. (В) Лекарственные препараты, связывающиеся с $\alpha_2\delta$-субъединицей пресинаптических N и P/Q потенциал-зависимых кальциевых каналов, способны блокировать избыточное высвобождение глутамата в кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контурах и тем самым снижать выраженность симптомов беспокойства. (Г) Префронтальная кора, полосатое тело и таламус получают от серотонинергических нейронов входящие сигналы, которые могут оказывать ингибирующее влияние на сигналы, исходящие из перечисленных областей головного мозга. Таким образом, серотонинергические препараты могут ослабить беспокойство за счет усиления серотониновых сигналов, входящих в кортико-стриато-таламо-кортикальные нейронные контуры. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

ров (SERT), также эффективно снижают выраженность симптомов тревоги и страха при всех тревожных расстройствах, представленных на рис. 9.2–9.5, то есть при ГТР, паническом расстройстве, социальном тревожном расстройстве и ПТСР. Эти препараты включают хорошо известные СИОЗС (рассмотрены в главе 7, механизмы действия проиллюстрированы на рис. 7.12–7.17) и ИОЗСН (также рассмотрены в главе 7, механизмы действия проиллюстри-

рованы на рис. 7.12–7.17, а также на рис. 7.33 и 7.34).

Буспирон, частичный агонист серотониновых $5HT_{1A}$-рецепторов, относят к числу анксиолитиков генерализованного действия (generalized anxiolytic), но при этом данный лекарственный препарат не применяется для лечения различных подтипов тревожных расстройств. Частичные агонисты $5HT_{1A}$-рецепторов в качестве аугментирующих средств, назначаемых вместе с антидепрессантами, рассматривались в главе 7. Там же обсуждались антидепрессанты, сочетающие частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-рецепторов с ингибированием обратного захвата серотонина (то есть ЧАИОЗС и вилазодон[R]: см. рис. 7.25–7.29), которые теоретически должны обеспечивать противотревожный и антидепрессивный эффекты. Свойства частичных агонистов $5HT_{1A}$-рецепторов у атипичных антипсихотиков рассматриваются в главе 5 и проиллюстрированы на рис. 5.15, 5.16, 5.25 и 5.26.

Потенциальное анксиолитическое действие буспирона связано, по-видимому, с частичным агонизмом в отношении пре- и постсинаптических $5HT_{1A}$-рецепторов (см. рис. 9.27 и рис. 5.15, 5.16, 5.25, а также 7.25–7.29), воздействие на которые приводит к усилению серотонинергической активности в проекциях, направляющихся к миндалевидному телу (см. рис. 9.25, Г), префронтальной коре, полосатому телу и таламусу (см. рис. 9.26, Г). СИОЗС и ИОЗСН действуют, по-видимому, аналогичным образом (см. рис. 9.25, Г и 9.26, Г). Противотревожное действие буспирона проявляется не сразу, подобно действию антидепрессантов. Это дает основание полагать, что терапевтические эффекты агонистов $5HT_{1A}$-рецепторов обусловлены адаптивными изменениями в нейронах и рецепторах (см. рис. 7.12–7.17, а также 7.25–7.29), а не просто быстрым занятием $5HT_{1A}$-рецепторов. Таким образом, предполагаемый механизм действия частичных агонистов $5HT_{1A}$-рецепторов аналогичен механизму действия антидепрессантов, которые, как считается, оказывают свое действие благодаря адаптивным изменениям рецепторов к нейромедиаторам, и отличается от механизма действия бензодиазепиновых анксиолитиков, действующих относительно быстро за счет занятия бензодиазепиновых рецепторов.

Повышенная норадренергическая активность при тревоге

Норадреналин — еще один нейромедиатор, оказывающий в кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контурах важное регулирую-

Действие частичного агониста 5HT1A-рецепторов при тревоге

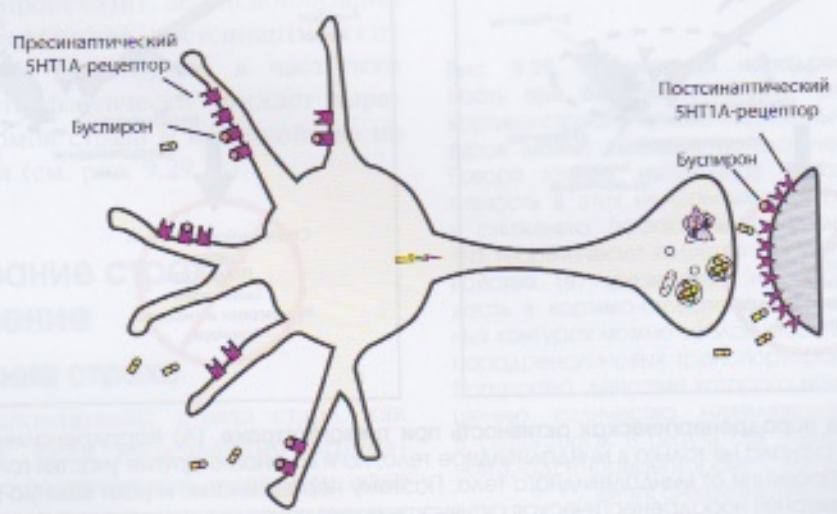


Рис. 9.27. Действие частичных агонистов $5HT_{1A}$-рецепторов при тревоге. Считается, что частичные агонисты $5HT_{1A}$-рецепторов, такие как буспирон, способны снижать тревогу за счет воздействия на пресинаптические соматодендритные ауторецепторы (слева), а также на постсинаптические рецепторы (справа). Начало терапевтического действия буспирона отсрочено, как у антидепрессантов. Последнее дает основание полагать, что терапевтические эффекты данного лекарственного препарата связаны скорее с последующими адаптивными изменениями рецепторов, а не с непосредственным воздействием на рецепторы

шее влияние на миндалевидное тело (рис. 9.28), а также на префронтальную кору и таламус (рис. 9.29). Избыточный норадренергический сигнал, исходящий из голубого пятна, может не только приводить к развитию ярко выраженной вегетативной симптоматики (рассмотрено выше и проиллюстрировано на рис. 9.8–9.12), но и запускать ряд центрально обусловленных симптомов тревоги и страха, таких как кошмары, состояния чрезмерного возбуждения,

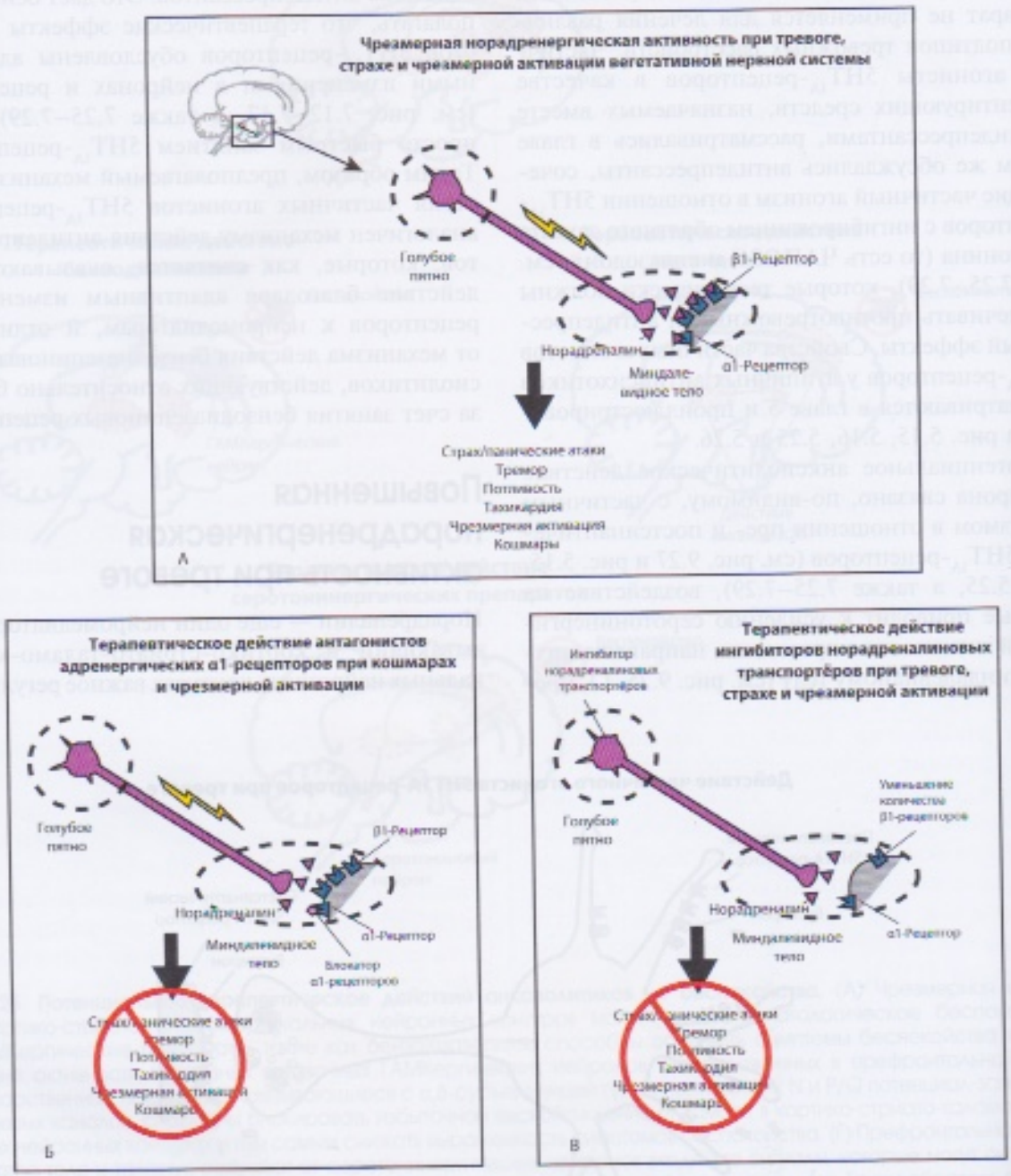


Рис. 9.28. Чрезмерная норадренергическая активность при тревоге/страхе. (А) Норадреналин обеспечивает поступление входящего сигнала не только в миндалевидное тело, но и во многие другие участки головного мозга, к которым направляются проекции от миндалевидного тела. Поэтому норадреналин играет важную роль в реализации реакции страха. Чрезмерная норадренергическая активность может приводить к развитию тревоги, панических атак, тремора, усиленного потоотделения, тахикардии, чрезмерной активации и кошмаров. Эти реакции опосредуются главным образом адренергическими α_1- и β_1-рецепторами. (Б) Чрезмерной норадренергической активности можно воспрепятствовать, назначив блокаторы адренергических α_1-рецепторов, действие которых может приводить к снижению тревоги и уменьшению выраженности других симптомов, связанных со стрессом. (В) Чрезмерную норадренергическую активность также можно заблокировать, назначив ингибитор норадреналиновых транспортёров (NET, norepinephrine transporter), действие которого может привести к уменьшению количества нижележащих адренергических β_1 рецепторов. В результате стимуляция, опосредованная β_1-адренорецепторами снижается, что может приводить к снижению тревоги, а также к уменьшению выраженности симптомов, связанных со стрессом

флешбэки и панические атаки (см. рис. 9.28, А). Избыточная норадренергическая активность также может снизить эффективность обработки информации в префронтальной коре, а следовательно, и в кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контурах, что теоретически может вызывать симптомы беспокойства (см. рис. 9.29, А). Считается, что эти симптомы отчасти опосредуются чрезмерным норадренергическим воздействием на постсинаптические адренергические α_1- и β_1-рецепторы миндалевидного тела (см. рис. 9.28, А) или префронтальной коры (см. рис. 9.29, А). Выраженность симптомов чрезмерного возбуждения, таких как ночные кошмары, у некоторых пациентов можно уменьшить, назначив α_1-адреноблокаторы, например, празозин (см. рис. 9.28, Б). Симптомы страха (см. рис. 9.28, В) и беспокойства (см. рис. 9.29, Б) можно ослабить, назначив ИОЗН (которые также называют ингибиторами норадреналиновых транспортёров). Клинические эффекты ингибиторов норадреналиновых транспортёров могут приводить в замешательство, поскольку сразу после назначения ИОЗСН или селективных ингибиторов норадреналиновых транспортёров симптомы тревоги могут временно усиливаться. Это связано с тем, что постсинаптические рецепторы не успевают адаптироваться к усилению норадренергической активности в самом начале приема препарата. Но если это же ингибирование норадреналиновых транспортёров сохраняется на протяжении определенного времени, то происходит десенсибилизация и уменьшение количества постсинаптических норадреналиновых рецепторов, в частности β_1-рецепторов, что фактически снижает выраженность симптомов страха и беспокойства на длительное время (см. рис. 9.29, Б).

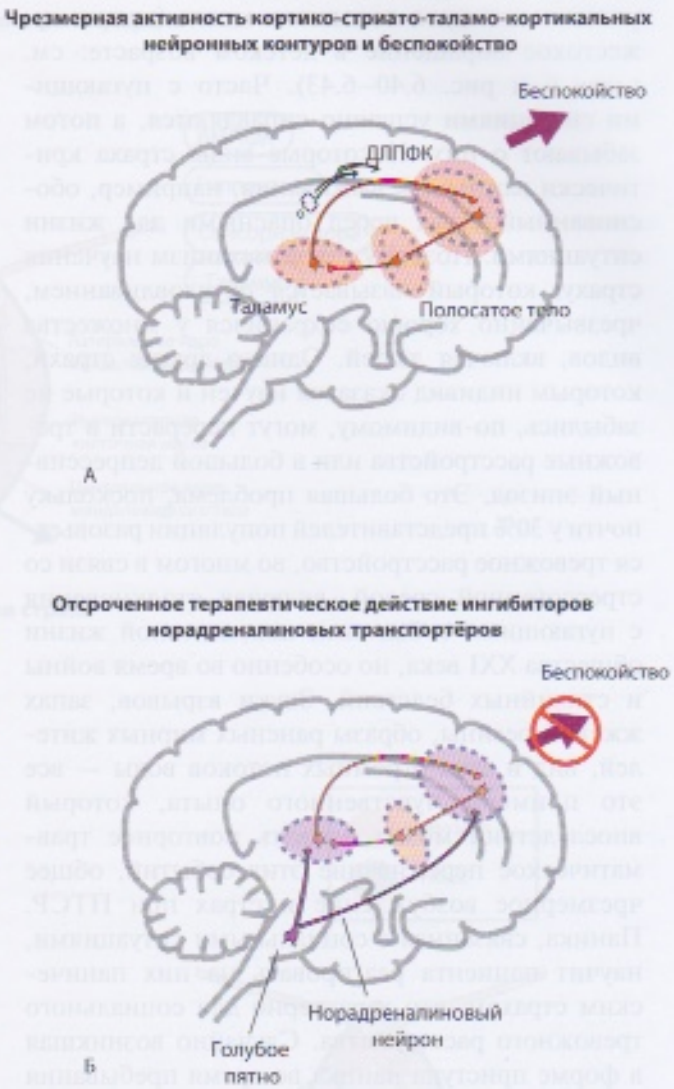


Рис. 9.29. Чрезмерная норадренергическая активность при беспокойстве. (А) Чрезмерная активация кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контуров может вызывать патологическое беспокойство. Говоря точнее, избыточная норадренергическая активность в этих нейронных контурах может приводить к снижению эффективности обработки информации, что теоретически является причиной появления беспокойства. (Б) Чрезмерную норадренергическую активность в кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных контурах можно заблокировать, назначив ингибитор норадреналиновых транспортёров (NET, norepinephrine transporter), действие которого может привести к уменьшению количества нижележащих адренергических β_1-рецепторов. В результате стимуляция, опосредованная β_1-адренорецепторами снижается, что может приводить к снижению беспокойства

Обусловливание страха и его погашение

Обусловливание страха

Концепция обусловливания страха стара, как собаки Павлова. Если вызывающий отрицательную реакцию раздражитель, например, удар электрическим током по лапам, совместить с нейтральным стимулом, таким как звонок, животное научается связывать эти два стимула и реагировать страхом на звук звонка. У людей научение страху происходит при переживании стрессовых событий, сопряженных с эмоциональными травмами, и зависит от индивидуальной генетической предрасположенности, а также от предшествующего опыта переживания индивидом стрессовых событий, которые могут вызвать стрессовую сенсибилизацию ней-

ронных контуров головного мозга (например, жестокое обращение в детском возрасте: см. главу 6 и рис. 6.40–6.43). Часто с пугающими ситуациями успешно справляются, а потом забывают о них. Некоторые виды страха критически важны для выживания, например, обоснованный страх перед опасными для жизни ситуациями. Поэтому такой механизм научения страху, который называется обусловливанием, чрезвычайно хорошо сохранился у множества видов, включая людей. Однако другие страхи, которым индивид оказался научен и которые не забылись, по-видимому, могут перерасти в тревожные расстройства или в большой депрессивный эпизод. Это большая проблема, поскольку почти у 30% представителей популяции развивается тревожное расстройство, во многом в связи со стрессогенной средой, включая столкновения с пугающими событиями повседневной жизни общества XXI века, но особенно во время войны и стихийных бедствий. Звуки взрывов, запах жженой резины, образы раненых мирных жителей, вид и звук огромных потоков воды — все это примеры чувственного опыта, который впоследствии может вызвать повторное травматическое переживание этих событий, общее чрезмерное возбуждение и страх при ПТСР. Паника, связанная с социальными ситуациями, научит пациента реагировать на них паническим страхом, что характерно для социального тревожного расстройства. Случайно возникшая в форме приступа паника во время пребывания в толпе, на мосту или в торговом центре, будет запускать такую же паническую атаку в похожих условиях при панической расстройстве. Все эти и другие симптомы тревожных расстройств являются формами научения, известного как обусловливание страха (рис. 9.30).

Миндалевидное тело задействовано в запоминании различных стимулов, связанных с определенной пугающей ситуацией. Это происходит из-за усиления эффективности нейротрансмиссии в глутаматергических синапсах латерального ядра миндалевидного тела, в тот момент, когда сенсорные сигналы об этих стимулах поступают из таламуса или из сенсорной коры (см. рис. 9.30). Затем эти входящие сигналы передаются на центральное ядро миндалевидного тела, где обусловливание страха также усиливает эффективность нейротрансмиссии в другом глутаматном синапсе, расположенном здесь (см. рис. 9.30). Оба синапса реструктурируются и благодаря NMDA-рецепторам, которые запускают долговременную потенциацию и синаптическую пластичность, в данном нейронном контуре начинает происходить непрерывное научение. В результате поступающие в последующем сигналы от сенсорной коры и таламуса очень эффективно обрабатываются и вызывают реакцию страха. Реакция страха, таким образом, — это ответ центрального ядра миндалевидного тела, который возникает всякий раз, когда поступает сенсорный сигнал, связанный с изначальным пугающим событием (см. рис. 9.30; см. также рис. 9.8–9.13).

Поступающий в латеральное ядро миндалевидного тела сигнал модулируется префронтальной корой, особенно ВМПФК и гиппокампом. Если ВМПФК неспособна подавить ответную реакцию страха на уровне миндалевидного тела, происходит обусловливание страха. Гиппокамп запоминает контекст обусловливания страха и обеспечивает запуск реакции страха при наличии пугающих стимулов, а также всех других стимулов, связанных с ними. Большинство современных психотропных препаратов, применяемых для лечения тревоги и страха, действуют путем подавления исходящего из миндалевидного тела сигнала страха (см. рис. 9.25 и 9.28). Полного излечения не происходит, поскольку фундаментальные нейрональные механизмы научения, лежащие в основе обусловливания страха у таких пациентов, никуда не исчезают.

Инновационные подходы к лечению тревожных расстройств

Если обусловливание страха уже имеет место, обратить его вспять может быть очень сложно. Тем не менее существуют два способа нейтрализации обусловливания страха: либо путем усиления процесса, называемого *погашением*, либо путем блокирования процесса, называемого *реконсолидацией*.

Погашение страха

Погашением страха называется прогрессирующее снижение ответной реакции на пугающие стимулы, возникающее при их повторении без неблагоприятных последствий в дальнейшем. Погашение страха не означает, что изначально обусловленный страх забывается, даже если в результате активного процесса погашения реакция страха с течением времени будет существенно снижена. Синаптические изменения, описанные выше при обсуждении обусловливания страха, не обращаются вспять. Похоже, что при погашении страха в миндалевидном теле возникает новая форма научения с дополни-

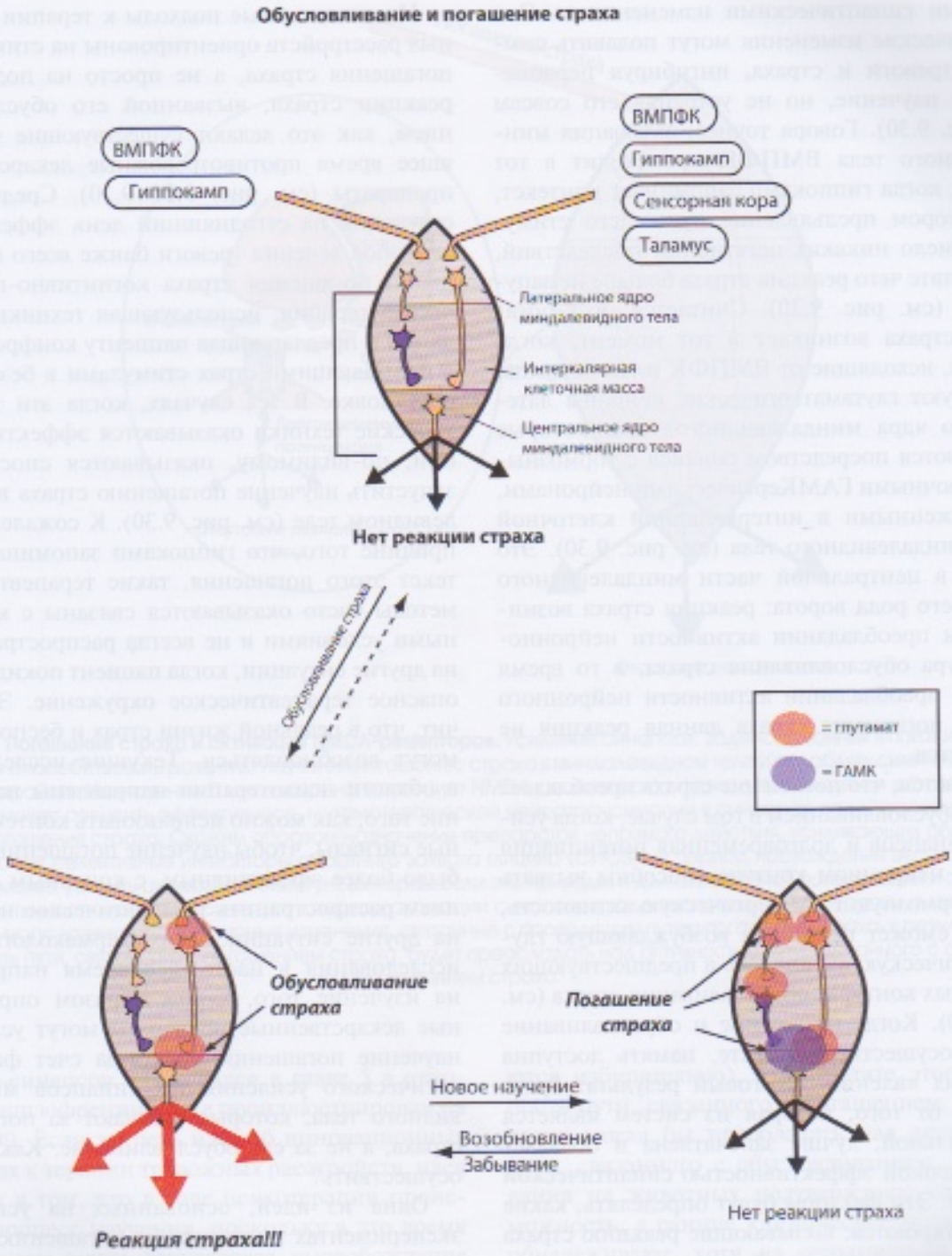


Рис. 9.30. Обусловливание и погашение страха. В тот момент, когда индивид сталкивается со стрессовым или пугающим переживанием, входящие сенсорные сигналы поступают в миндалевидное тело, где они интегрируются с сигналами, поступающими от вентромедиальной префронтальной коры (ВМПФК) и гиппокампа, что приводит к развитию реакции страха либо к ее подавлению. Миндалевидное тело способно запоминать связанные с такими переживаниями стимулы за счет повышения эффективности глутаматной нейротрансмиссии. В результате этого при последующем предъявлении подобных стимулов реакция страха будет запускаться более эффективно. Если не происходит конкурирования с входящими сигналами от ВМПФК, которые подавляют реакцию страха, то происходит обусловливание страха. Последнее невозможно устранить полностью, но его можно подавить с помощью нового научения. Такое новое научение называется погашением страха, и его суть заключается в постепенном снижении ответной реакции на пугающие стимулы, которые многократно предъявляются без негативных последствий. Таким образом, ВМПФК и гиппокамп научаются воспринимать новый контекст пугающих стимулов и отправляют в миндалевидное тело сигналы, которые подавляют реакцию страха. Однако «память» об обусловленном страхе сохраняется

тельными синаптическими изменениями. Эти синаптические изменения могут подавить симптомы тревоги и страха, ингибируя первоначальное научение, но не устраняя его совсем (см. рис. 9.30). Говоря точнее, активация миндалевидного тела ВМПФК происходит в тот момент, когда гиппокамп запоминает контекст, при котором предъявление пугающего стимула не имело никаких негативных последствий, в результате чего реакция страха больше не запускается (см. рис. 9.30). Считается, что погашение страха возникает в тот момент, когда сигналы, исходящие от ВМПФК и гиппокампа, активируют глутаматергические нейроны латерального ядра миндалевидного тела, которые соединяются посредством синапса с тормозными вставочными ГАМКергическими нейронами, расположенными в интеркалярной клеточной массе миндалевидного тела (см. рис. 9.30). Это создает в центральной части миндалевидного тела своего рода ворота: реакция страха возникает при преобладании активности нейронного контура обусловливания страха, в то время как при преобладании активности нейронного контура погашения страха данная реакция не развивается.

Считается, что погашение страха преобладает над его обусловливанием в том случае, когда усиление синапсов и долговременная потенциация в новом нейронном контуре способны вызвать такую тормозную ГАМКергическую активность, которая сможет превзойти возбуждающую глутаматергическую активность в предшествующих нейронных контурах обусловливания страха (см. рис. 9.30). Когда погашение и обусловливание страха сосуществуют вместе, память доступна для обоих явлений. Итоговый результат будет зависеть от того, которая из систем является более сильной, лучше запечатлена и обладает более высокой эффективностью синаптической передачи. Эти факторы будут определять, какие ворота откроются: вызывающие реакцию страха или сдерживающие ее. К сожалению, с течением времени обусловливание страха может одержать верх над погашением страха. По всей видимости, погашение страха менее устойчиво, чем его обусловливание, и склонно к обратному развитию с течением времени. Также обусловливание страха может вернуться к своему прежнему состоянию в том случае, когда старый пугающий стимул предъявляется в контексте, отличном от того, в котором человек научался подавлять страх при его погашении. Такой процесс называется *возобновлением*.

Инновационные подходы к терапии тревожных расстройств ориентированы на стимуляцию погашения страха, а не просто на подавление реакции страха, вызванной его обусловливанием, как это делают существующие в настоящее время противотревожные лекарственные препараты (см. рис. 9.25–9.30). Среди существующих на сегодняшний день эффективных способов лечения тревоги ближе всего к стимуляции погашения страха когнитивно-поведенческая терапия, использующая техники экспозиции и предлагающая пациенту конфронтацию с вызывающими страх стимулами в безопасной обстановке. В тех случаях, когда эти терапевтические техники оказываются эффективными, они, по-видимому, оказываются способными запустить научение погашению страха в миндалевидном теле (см. рис. 9.30). К сожалению, по причине того, что гиппокамп запоминает контекст этого погашения, такие терапевтические методы часто оказываются связаны с конкретными условиями и не всегда распространяются на другие ситуации, когда пациент покидает безопасное терапевтическое окружение. Это значит, что в реальной жизни страх и беспокойство могут возобновляться. Текущие исследования в области психотерапии направлены на изучение того, как можно использовать контекстуальные сигналы, чтобы научение погашению страха было более эффективным, с конечным намерением распространить терапевтическое научение на другие ситуации. Психофармакологические исследования в настоящее время направлены на изучение того, каким образом определенные лекарственные препараты могут усиливать научение погашению страха за счет фармакологического усиления тех синапсов миндалевидного тела, которые отвечают за погашение страха, а не за его обусловливание. Как же это осуществить?

Одна из идей, основанных на успешных экспериментах по научению погашению страха у животных, показана на рис. 9.31. Она состоит в том, чтобы усиливать активацию NMDA-рецепторов в то самое время, когда пациент систематически подвергается воздействию вызывающих страх стимулов во время сессий когнитивно-поведенческой терапии. Это можно осуществить либо с помощью агонистов прямого действия, таких как D-циклосерин, либо усиливающими обмен глицина препаратами непрямого действия, такими как селективные ингибиторы обратного захвата глицина. Такой подход, предполагающий усиление активности

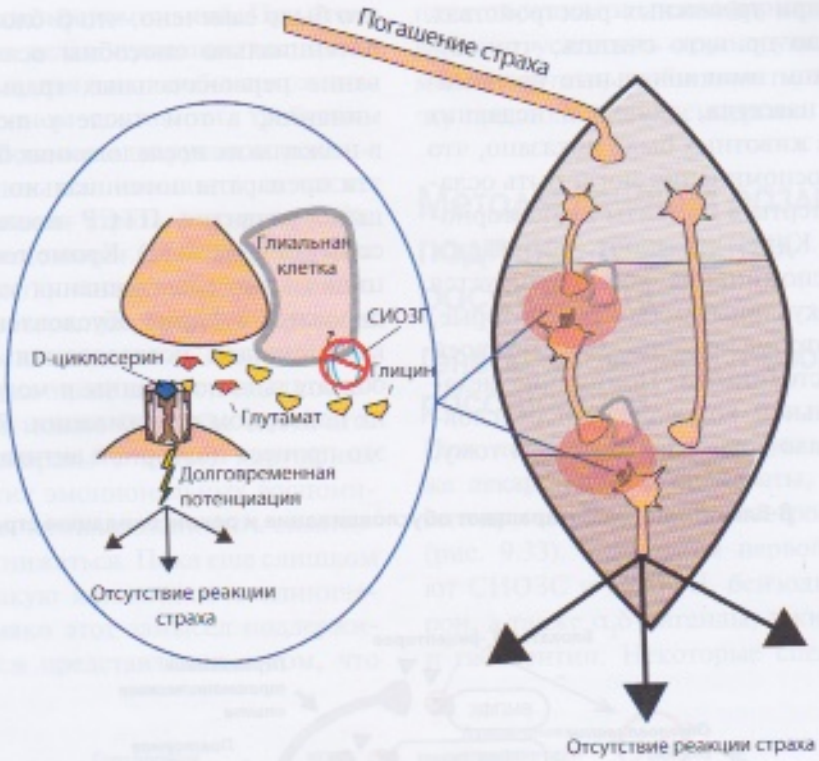


Рис. 9.31. Погашение страха и активация NMDA-рецепторов. Усиление синапсов, задействованных в погашении страха, может способствовать развитию научения погашению страха в миндалевидном теле и ослаблять симптомы тревожных расстройств. Назначение D-циклосерина (коагонист NMDA-рецепторов) в период прохождения экспозиционной терапии может повысить эффективность глутаматергической нейротрансмиссии в синапсах, задействованных в процессе погашения страха. Схожим образом назначение препаратов непрямого действия, усиливающих обмен глицина, таких, как селективные ингибиторы обратного захвата глицина (СИОЗГ), в период прохождения экспозиционной терапии может усилить активацию NMDA-рецепторов. Если это приводит к долговременной потенциации и синаптической пластичности, которые возникают в период активации синапсов в ходе экспозиционной терапии, в миндалевидном теле могут возникнуть структурные изменения, связанные с проводящим путем погашения страха, в результате чего активность пути, связанного с погашением страха, будет преобладать над активностью пути, связанного с обусловливанием страха

NMDA-синапсов, обсуждался в главе 5 в отношении шизофрении и был проиллюстрирован на рис. 5.90. Если же речь идет об инновационных подходах к терапии тревожных расстройств, идея состоит в том, что в ходе психотерапии происходит процесс научения, поскольку в это время в головном мозге запускается высвобождение глутамата в латеральном ядре миндалевидного тела, а также в интеркалярной клеточной массе миндалевидного тела (где глутамат воздействует на тормозные ГАМКергические нейроны). Если бы можно было фармакологически простимулировать NMDA-рецепторы этих двух глутаматных синапсов таким образом, чтобы запустить непропорционально мощную долговременную потенциацию и синаптическую пластичность, которые бы возникали в тот самый момент, когда происходит такое научение и терапия (то есть в тот момент, когда эти синапсы активируются избирательно), в результате этого активность пути, связанного с погашением, теоретически могла бы преобладать над активностью пути, связанного с обусловливанием. Исследования на животных подтверждают такую возможность, а ранние клинические исследования обнадеживают, хотя на сегодняшний день не всегда дают убедительные или согласующиеся результаты. А тем временем дальновидные психофармакологи все чаще сочетают имеющийся лекарственный арсенал противотревожных препаратов с психотерапией, поскольку многие пациенты уже смогли воспользоваться терапевтическими преимуществами такой комбинации.

Реконсолидация

Блокирование реконсолидации пугающих воспоминаний — это второй механизм, который теоретически может обладать терапевтиче-

ским действием при тревожных расстройствах. Традиционно было принято считать, что обусловленные страхом эмоциональные воспоминания остаются навсегда, однако в недавних экспериментах на животных было показано, что эмоциональные воспоминания могут быть ослаблены или даже стерты в моменты их повторного переживания. Когда страх обусловливается впервые, это воспоминание консолидируется при помощи молекулярных процессов, которые, как полагают некоторые исследователи, по своей сути являются постоянными. Понимание механизма первоначальной консолидации обусловливания страха стало возможно благодаря тому, что было замечено, что β-блокаторы и опиоиды потенциально способны ослаблять обусловливание первоначальных травматических воспоминаний, в том числе у людей. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что эти препараты потенциально способны снизить шанс развития ПТСР после травматических событий (рис. 9.32). Кроме того, даже если эмоциональные воспоминания уже были консолидированы в форме обусловленного страха, они, как показали исследования на животных, не обязательно постоянны и могут измениться при их повторном переживании. Реконсолидация — это процесс повторной активации уже консоли-

β-Блокаторы предотвращают обусловливание и реконсолидацию страха

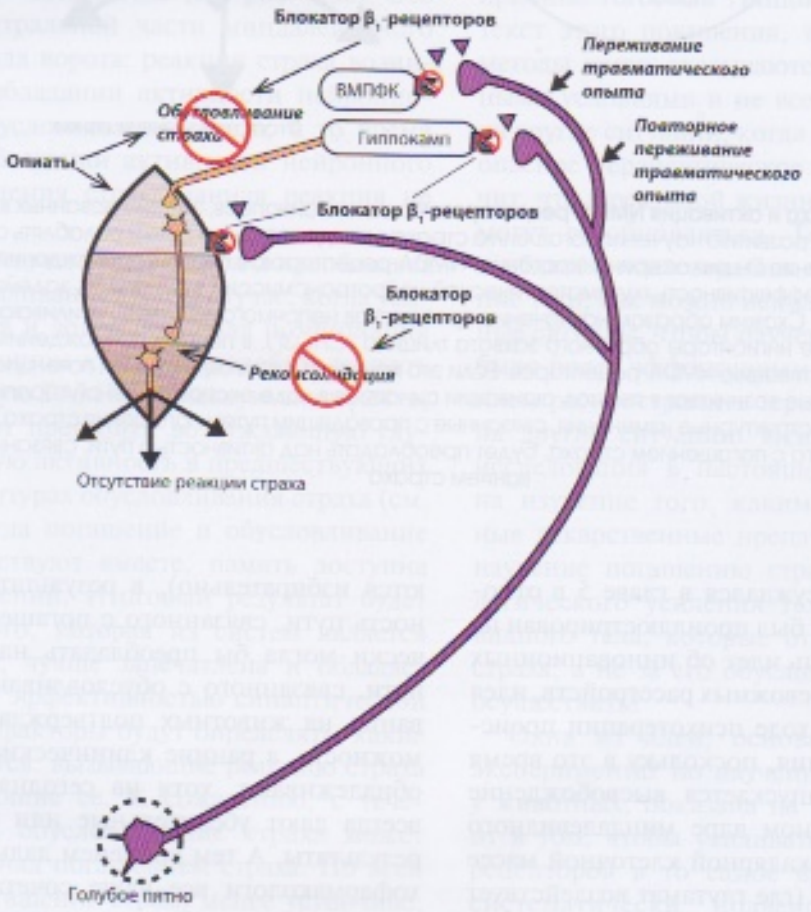


Рис. 9.32. Блокирование обусловливания и реконсолидации страха. Когда страх обусловливается впервые, память консолидируется за счет молекулярного процесса, который прежде считался постоянным. Однако некоторые исследования дают основание полагать, что назначение β-адреноблокаторов либо опиоидов потенциально может ослабить обусловливание первоначальных травматических воспоминаний. Более того, современные исследования также показывают, что даже в случае консолидации эмоциональных воспоминаний в форме обусловленного страха, они могут измениться при повторном переживании. Реконсолидация — это процесс повторной активации уже консолидированных пугающих воспоминаний. При этом повторная активация делает пугающие воспоминания нестойкими и, для того чтобы сохранить память в неизменном состоянии, требуется синтез белка. Как и в случае с обусловливанием страха, данный процесс можно нарушить, назначив β-блокаторы

дированных пугающих воспоминаний. При этом повторная активация делает пугающие воспоминания нестойкими и, для того чтобы сохранить память в неизмененном состоянии, требуется синтез белка. β-Блокаторы нарушают реконсолидацию пугающих воспоминаний, а также процесс обусловливания страха (см. рис. 9.32). Дальнейшие исследования направлены на то, чтобы определить, каким образом можно использовать психотерапию, чтобы вызывать эмоциональные воспоминания и активировать их повторно, создавая такое психическое состояние, при котором можно было бы назначить лекарственные препараты с целью нарушения реконсолидации этих эмоциональных воспоминаний, в результате чего выраженность симптомов тревоги будет снижаться. Пока еще слишком рано применять такую концепцию в клинических условиях, однако этот замысел поддерживает развивающиеся представления о том, что психотерапия и психофармакотерапия могут взаимно усиливать друг друга. Предстоит еще много изучить, чтобы понять, как использовать эту предполагаемую синергию.

Методы лечения различных подтипов тревожных расстройств

Генерализованное тревожное расстройство

При лечении ГТР зачастую применяются те же лекарственные препараты, что и при лечении других тревожных расстройств и депрессии (рис. 9.33). Препараты первой линии включают СИОЗС и ИОЗСН, бензодиазепины, буспирон, а также $\alpha_2\delta$-лиганды, такие как прегабалин и габапентин. Некоторые специалисты сомне-

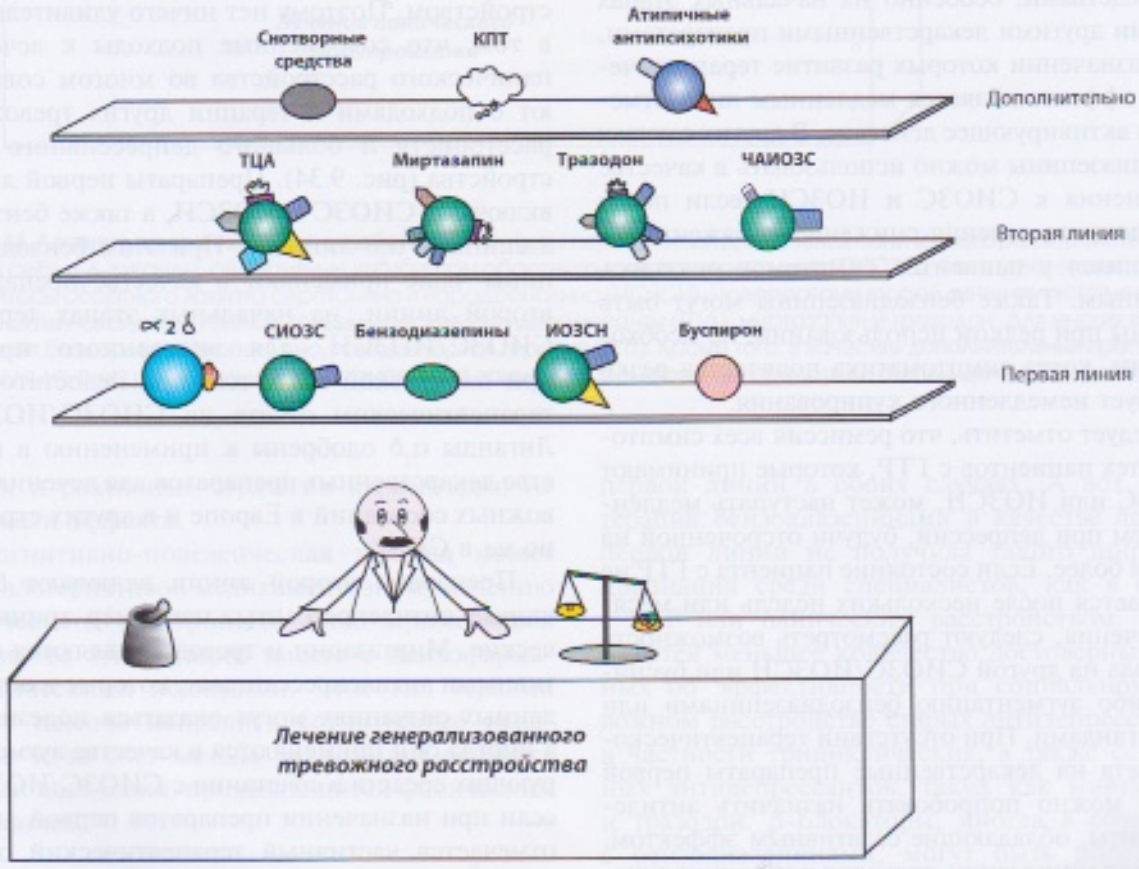


Рис. 9.33. Лечение генерализованного тревожного расстройства. Препараты первой линии для лечения генерализованного тревожного расстройства включают $\alpha_2\delta$-лиганды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), бензодиазепины, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и буспирон. Препараты второй линии — трициклические антидепрессанты (ТЦА), миртазапин, тразодон и частичные агонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина (ЧАИОЗС, например вилазодон®). В качестве дополнительных препаратов могут быть полезны снотворные средства или атипичные антипсихотики. Важным компонентом лечения тревоги является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ)

ваются в обоснованности назначения бензодиазепинов при тревожных расстройствах в целом и при ГТР в частности, в связи с хроническим течением ГТР и возможностью развития зависимости, злоупотребления и реакций отмены, связанных с этими препаратами.

Назначение бензодиазепинов пациентам с ГТР, злоупотребляющим другими психоактивными веществами, особенно алкоголем, — не лучшая идея. Тем не менее назначение бензодиазепинов может быть полезно на начальном этапе терапии препаратами из групп СИОЗС и ИОЗСН, поскольку серотонинергические препараты часто обладают активирующим действием, связаны с проблемами переносимости на начальном этапе подбора дозы, а развитие их терапевтического эффекта отстрочено. Для некоторых пациентов $\alpha_2\delta$-лиганды могут быть хорошей альтернативой бензодиазепинам. При лечении некоторых пациентов бензодиазепины и $\alpha_2\delta$-лиганды могут служить аугментирующими средствами, особенно на начальных этапах терапии другими лекарственными препаратами, при назначении которых развитие терапевтического эффекта является медленным либо отмечается активирующее действие. В других случаях бензодиазепины можно использовать в качестве дополнения к СИОЗС и ИОЗСН, если после проведенного лечения снижение выраженности имеющихся у пациентов симптомов оказалось частичным. Также бензодиазепины могут быть полезны при редком использовании, по необходимости, когда симптоматика появляется резко и требует немедленного купирования.

Следует отметить, что ремиссия всех симптомов у тех пациентов с ГТР, которые принимают СИОЗС или ИОЗСН, может наступать медленнее, чем при депрессии, будучи отсроченной на 6 мес и более. Если состояние пациента с ГТР не улучшается после нескольких недель или месяцев лечения, следуют рассмотреть возможность перехода на другой СИОЗС/ИОЗСН или буспирон либо аугментацию бензодиазепинами или $\alpha_2\delta$-лигандами. При отсутствии терапевтического ответа на лекарственные препараты первой линии можно попробовать назначить антидепрессанты, обладающие седативным эффектом, такие как миртазапин, тразодон или трициклические антидепрессанты, либо даже антигистаминные препараты с седативным эффектом, такие как гидроксизин. Несмотря на то что ЧАИОЗС вилазодон[®] изучен недостаточно хорошо, он, по-видимому, может оказаться эффективным при лечении ГТР. Данный лекарственный препарат может рассматриваться в качестве препарата второй линии. При лечении ГТР к препаратам первой или второй линий могут быть присоединены дополнительные средства, включая снотворные препараты при продолжающейся бессоннице, атипичные антипсихотики при тяжелых, устойчивых и лишающих трудоспособности симптомах, которые не отвечают даже на агрессивное лечение, а также на когнитивно-поведенческую психотерапию. Устаревшие методы лечения тревоги, такие как назначение барбитуратов и мепробамата, сегодня не считаются надлежащими, предпочтение отдается другим вариантам, представленным на рис. 9.33.

Паническое расстройство

Панические атаки могут возникать при многих состояниях, то есть не только при паническом расстройстве. При этом паническое расстройство часто коморбидно с другими тревожными расстройствами и большим депрессивным расстройством. Поэтому нет ничего удивительного в том, что современные подходы к лечению панического расстройства во многом совпадают с подходами к терапии других тревожных расстройств и большого депрессивного расстройства (рис. 9.34). Препараты первой линии включают СИОЗС и ИОЗСН, а также бензодиазепины и $\alpha_2\delta$-лиганды. При этом бензодиазепины чаще применяют в качестве препаратов второй линии, на начальных этапах терапии СИОЗС/ИОЗСН, для экстренного приема при панической атаке или при недостаточном терапевтическом ответе на СИОЗС/ИОЗСН. Лиганды $\alpha_2\delta$ одобрены к применению в качестве лекарственных препаратов для лечения тревожных состояний в Европе и в других странах, но не в США.

Препараты второй линии включают более старые антидепрессанты, например трициклические. Миртазапин и тразодон являются седативными антидепрессантами, которые в определенных ситуациях могут оказаться полезными, а иногда они применяются в качестве аугментирующих средств в сочетании с СИОЗС/ИОЗСН, если при назначении препаратов первой линии отмечается частичный терапевтический ответ. В психофармакологии в целом и в лечении тревожных расстройств в частности нередко пренебрегают ИМАО, информация о которых изложена в главе 7. Препараты этой группы могут быть очень эффективными при лечении панического расстройства, и их применение стоит рассмотреть в тех случаях, когда препараты первой

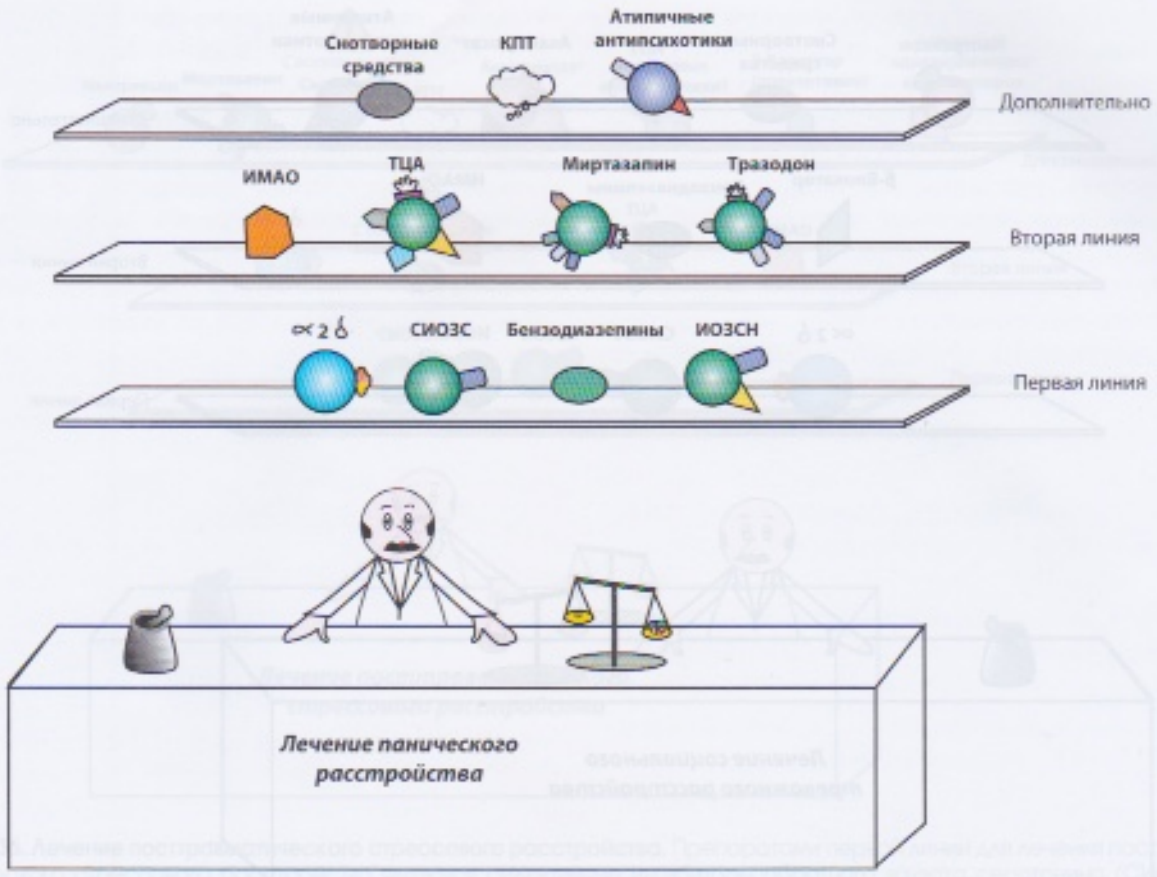


Рис. 9.34. Лечение панического расстройства. Препараты первой линии для лечения панического расстройства включают в себя $\alpha_2\delta$–лиганды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), бензодиазепины, а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Препаратами второй линии являются ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), трициклические антидепрессанты (ТЦА), миртазапин и тразодон. Для многих пациентов может быть полезной когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Кроме того, в качестве дополнительных препаратов для лечения резидуальных симптомов могут применяться снотворные средства и атипичные антипсихотики

линии и различные стратегии аугментации не возымели эффекта.

Когнитивно-поведенческая терапия может быть альтернативой медикаментозному лечению панического расстройства либо применяться в качестве аугментации вместе с психофармакологическими подходами. Этот вид терапии может помочь исправить когнитивные искажения и за счет метода экспозиции ослабить модели поведения, проявляющиеся фобическим избеганием.

Социальное тревожное расстройство

Терапевтические подходы к лечению этого тревожного расстройства (рис. 9.35) очень схожи с подходами к лечению панического расстройства, однако есть некоторые различия, заслуживающие внимания. СИОЗС, ИОЗСН и $\alpha_2\delta$-лиганды, безусловно, являются препаратами первой линии в обоих случаях. А вот монотерапия бензодиазепинами в качестве лечения первой линии не получила такого широкого признания среди специалистов, как в случае с ГТР или паническим расстройством. Также имеется меньшее количество достоверных данных об эффективности при социальном тревожном расстройстве старых антидепрессантов, в частности трициклических, а также седативных антидепрессантов, таких как миртазапин и тразодон. β-Блокаторы, иногда в сочетании с бензодиазепинами, могут быть полезными при лечении некоторых пациентов с социальной тревогой, например при страхе публичных выступлений. В качестве дополнительных мер можно назвать назначение лекарственных препаратов для лечения алкогольной зависимости или злоупотребления алкоголем, таких как налтрексон и акампросат℞. Дело в том, что мно-

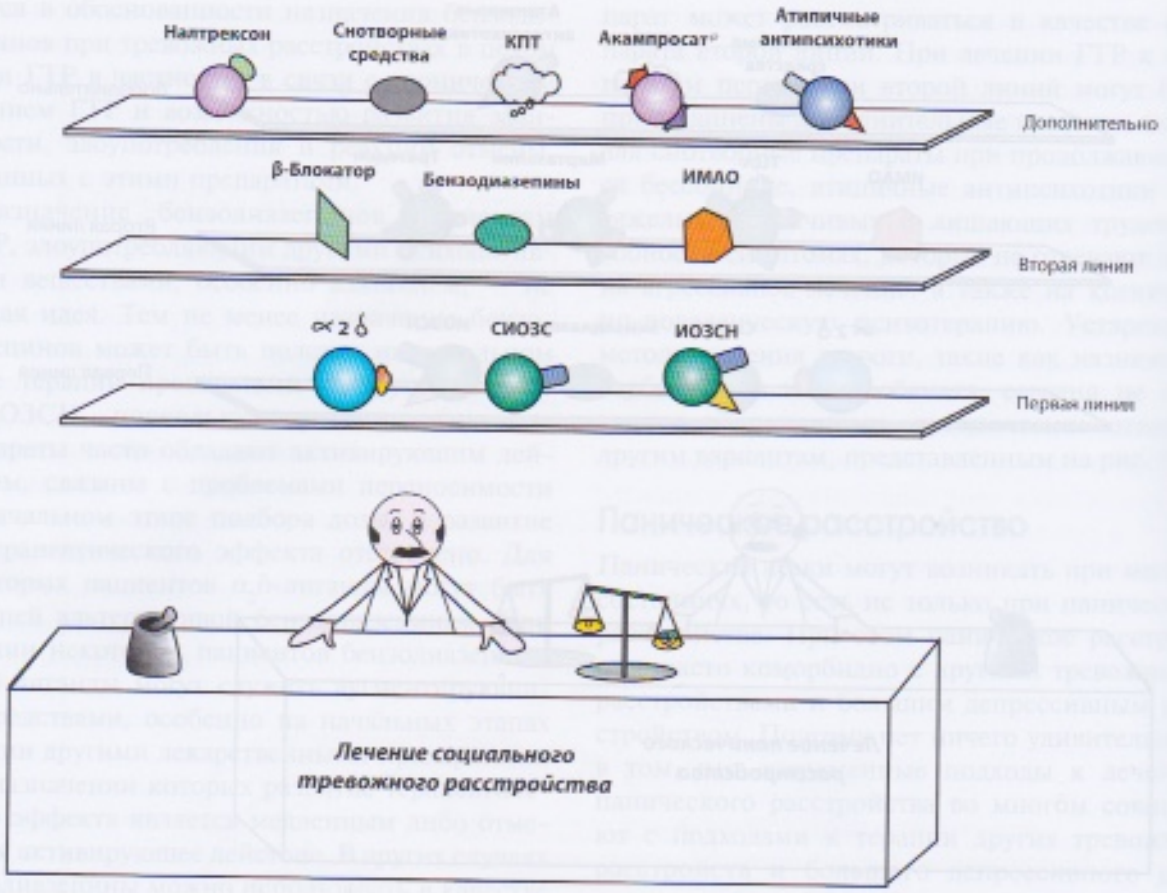


Рис. 9.35. Лечение социального тревожного расстройства. Препараты первой линии для лечения социального тревожного расстройства включают $\alpha_2\delta$-лиганды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Положительный эффект при лечении социального тревожного расстройства продемонстрировали ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), поэтому их можно применять в качестве препаратов второй линии. Другими препаратами второй линии являются бензодиазепины и β-блокаторы. Некоторые лекарственные препараты можно применять в качестве дополнительных средств, с целью воздействия на резидуальные симптомы. Также полезна может быть когнитивно-поведенческая терапия (КПТ)

гие пациенты обнаруживают, что употребление алкоголя облегчает их симптомы социальной тревоги, что порой приводит к злоупотреблению или к формированию зависимости. Когнитивно-поведенческая терапия также может оказывать мощное лечебное воздействие, часто полезно бывает ее сочетание с назначением медикаментов, а для некоторых пациентов она оказывается даже более эффективной, чем лекарственные препараты.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Несмотря на множество представленных на рис. 9.36 вариантов терапии ПТСР, психофармакологический подход при лечении этих состояний в целом не настолько эффективен, как при терапии других тревожных расстройств. К тому же ПСТР так часто коморбидно с другими психическими расстройствами, что во многих случаях психофармакологическое лечение будет в большей степени направлено на коморбидные состояния, такие как депрессия, бессонница, злоупотребление психоактивными веществами и боль, а не на основные симптомы ПТСР. СИОЗС и ИОЗСН обладают доказанной эффективностью при лечении ПТСР и считаются препаратами первой линии, однако при лечении этими препаратами у пациентов зачастую сохраняется остаточная симптоматика, включая проблемы со сном. Поэтому лечение большинства пациентов с ПТСР не ограничивается монотерапией. Бензодиазепины при данном психическом расстройстве следует применять с осторожностью, не только в связи с ограниченностью полученных в клинических

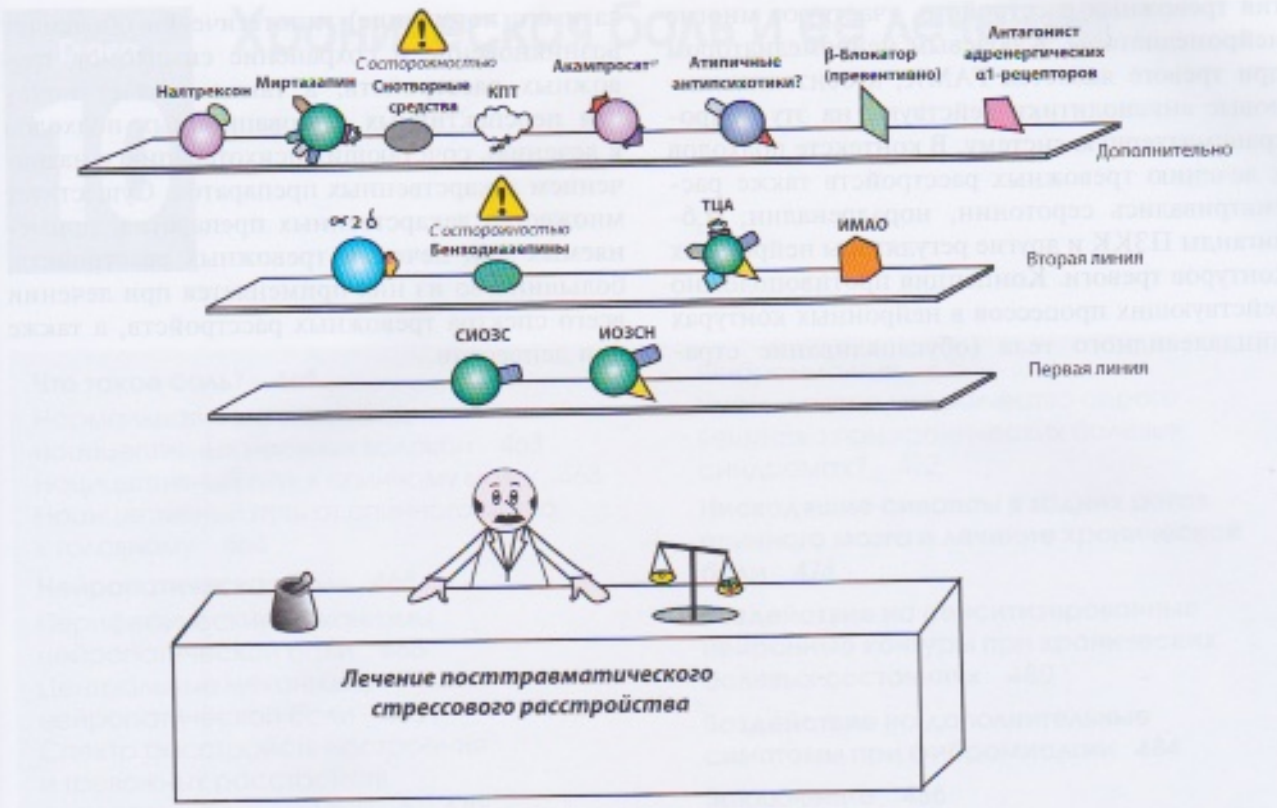


Рис. 9.36. Лечение посттравматического стрессового расстройства. Препаратами первой линии для лечения посттравматического стрессового расстройства являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Бензодиазепины при посттравматическом стрессовом расстройстве с терапевтической точки зрения оказались не так полезны, как при других тревожных расстройствах, однако их можно с осторожностью назначать в качестве препаратов второй линии. Другими препаратами второй линии являются $\alpha_2\delta$-лиганды, трициклические антидепрессанты (ТЦА), а также ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО). Некоторые лекарственные препараты можно применять в качестве дополнительных средств, с целью воздействия на резидуальные симптомы. Как правило, также рекомендуется когнитивно-поведенческая терапия (КПТ)

исследованиях достоверных данных об их эффективности при ПТСР, но еще и потому, что многие пациенты с ПТСР злоупотребляют алкоголем или другими психоактивными веществами. Оригинальным методом лечения ПТСР является назначение α_1-адреноблокаторов перед сном с целью предотвращения кошмарных сновидений. Превентивное лечение β-блокаторами или опиоидами обсуждалось выше, однако на данный момент эти методы не обладают доказанной эффективностью и широко на практике не применяются. В настоящий момент существует необходимость появления значительно более эффективных методов лечения ПТСР.

Успешное лечение ПТСР зачастую заключается в применении лекарственных препаратов с целью лечения коморбидных расстройств, а психотерапии — для лечения основных симптомов. Возможно, самым эффективным среди всех психотерапевтических подходов является экспозиционная терапия, однако в настоящее время в клинической практике изучаются и применяются многие другие формы когнитивно-поведенческой психотерапии, в зависимости от подготовки психотерапевта и конкретных нужд пациента.

Заключение

Тревожные расстройства представлены такими основными симптомами, как страх и беспокойство, которые характерны для всего спектра подтипов тревожных расстройств, от ГТР до панического расстройства, социального тревожного расстройства и ПТСР. Миндалевидное тело играет ключевую роль в реализации реакции страха, а кортико-стриато-таламо-кортикальные нейронные контуры, как принято считать, — в опосредовании симптомов беспокойства. В регуляции тех нейронных контуров, нарушение работы которых лежит в основе разви-

тия тревожных расстройств, участвуют многие нейромедиаторы. Ключевым нейромедиатором при тревоге является ГАМК, а бензодиазепиновые анксиолитики действуют на эту нейротрансмиттерную систему. В контексте подходов к лечению тревожных расстройств также рассматривались серотонин, норадреналин, $\alpha_2\delta$-лиганды ПЗКК и другие регуляторы нейронных контуров тревоги. Концепция противоположно действующих процессов в нейронных контурах миндалевидного тела (обусловливание страха и его погашение) гипотетически объясняет возникновение и сохранение симптомов тревожных расстройств, а также создаст почву для перспективных инновационных подходов к лечению, сочетающих психотерапию с назначением лекарственных препаратов. Существует множество лекарственных препаратов, применяемых при лечении тревожных расстройств, большинство из них применяется при лечении всего спектра тревожных расстройств, а также при депрессии.

Глава

10 Хроническая боль и ее лечение

Что такое боль? 461
Нормальная боль и активация ноцицептивных нервных волокон 463
Ноцицептивный путь к спинному мозгу 463
Ноцицептивный путь от спинного мозга к головному 464

Нейропатическая боль 465
Периферические механизмы нейропатической боли 465
Центральные механизмы нейропатической боли 465
Спектр расстройств настроения и тревожных расстройств, сопровождающихся болью 470
Фибромиалгия 471
Уменьшается ли количество серого вещества при хронических болевых синдромах? 472

Нисходящие синапсы в задних рогах спинного мозга и лечение хронической боли 474

Воздействие на сенситизированные нейронные контуры при хронических болевых состояниях 480

Воздействие на дополнительные симптомы при фибромиалгии 484

Заключение 486

В данной главе будет представлен краткий обзор связанных с различными психическими расстройствами состояний хронической боли, при лечении которых применяются психотропные препараты. Также будет обсуждаться симптоматическое и патофизиологическое сходство между расстройствами, проявляющимися болью и многими другими расстройствами, которые требуют психофармакологического лечения (особенно с депрессией и тревогой). Клинические описания и формальные критерии диагностики болевых состояний упомянуты здесь лишь поверхностно. В случае необходимости читателю следует обратиться за данной информацией к соответствующим справочным источникам. В ходе дальнейшего обсуждения будет сделан акцент на том, как открытия, касающиеся функционирования различных нейронных контуров головного мозга и нейромедиаторов — особенно тех, которые вовлечены в процессы центральной обработки болевой информации — повлияли на наше понимание патофизиологии и лечения многих болевых состояний, которые могут возникать как при психических расстройствах, так и без них. Целью данной главы является ознакомление читателя с представлениями о клинических и биологических аспектах симптома боли. Здесь будет рассмотрено, каким образом нарушения обработки болевой информации в ЦНС могут вызывать боль, как она может быть связана с многочисленными симптомами депрессии и тревоги и, наконец, как можно лечить боль лекарственными препаратами, применяемыми при лечении депрессии и тревоги. Обсуждение в данной главе ведется с теоретической, а не с практической точки зрения. Чтобы получить подробную информацию о дозах, побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях, а также о других вопросах, связанных с применением этих препаратов в клинической практике, читателю следует обратиться к лекарственным справочникам (таким как *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*).

Что такое боль?

Никакое другое ощущение не сравнится с болью в ее способности захватывать наше внимание, сосредотачивать наши действия и вызывать страдания (см. табл. 10.1, где представлены некоторые определения, касающиеся боли, которые полезно знать). Интенсивное болевое ощущение, особенно острая боль, может служить жизненно важной функцией. Такая боль информи-

Таблица 10.1. Боль: некоторые полезные определения

Боль	Неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения
Острая боль	Боль короткой продолжительности с быстрым разрешением; обычно непосредственно связана с заживлением поврежденной ткани
Хроническая боль	Боль, которая сохраняется дольше, чем можно было бы ожидать; условно выделяемая граница хронизации (например, 1 мес) в данном случае не применима
Нейропатическая боль	Боль, которая возникает в результате повреждения или дисфункции любой части периферической нервной системы или ЦНС
Ноцицепция	Процесс, в ходе которого болевые раздражители вызывают активность в чувствительных проводящих путях, которые передают «болевую» информацию
Аллодиния	Боль, вызываемая раздражителем, который обычно ее не вызывает
Гипералгезия	Усиленный ответ на болевой раздражитель
Анальгезия	Любой процесс, который уменьшает ощущение боли и не влияет при этом на нормальное осязание
Местная анестезия	Блокирование всех (неболевых и болевых) ощущений в определенной области
Болевой раздражитель	Раздражитель, который повреждает или потенциально может повредить ткани организма
Первичный афферентный нейрон	Первый нейрон в соматосенсорном пути; воспринимает механические, термические или химические раздражители своими периферическими окончаниями, при этом потенциалы действия распространяются к центрально расположенным окончаниям этого нейрона в спинном мозге; тела всех первичных афферентных нейронов находятся в спинномозговых ганглиях
Ноцицептор	Первичный афферентный (сенсорный) нейрон, который активируется только болевым раздражителем
Ноцицепция	Процесс, в ходе которого ноцицептор воспринимает болевой раздражитель и генерирует сигнал (потенциал действия), который передается в вышерасположенные центры ноцицептивного пути
Спинномозговой ганглий	Содержит тела первичных афферентных нейронов; здесь синтезируются белки, в том числе медиаторы, рецепторы и структурные белки, которые в дальнейшем транспортируются к периферическим и центральным окончаниям
Вставочный нейрон	Нейрон, у которого тело, аксон и дендриты находятся в пределах спинного мозга. Он может быть как возбуждающим (например, содержащим глутамат), так и тормозным (например, содержащим ГАМК)
Проекционный нейрон	Нейрон заднего рога спинного мозга, который получает сигнал из первичных афферентных нейронов и/или вставочных нейронов и проецируется от спинного мозга к вышерасположенным обрабатывающим центрам
Спиноталамический тракт	Нейронный путь, проецирующийся от спинного мозга к таламусу
Спинобульбарный тракт	Несколько различных трактов, нейроны которых проецируются от спинного мозга к ядрам ствола головного мозга
Соматосенсорная кора	Область коры головного мозга, которая получает сигналы преимущественно от чувствительных нервов кожи. Имеет топографическую организацию, то есть сигналы от определенных областей тела поступают в определенные области коры. Стимуляция соматосенсорной коры приводит к возникновению ощущений в тех частях тела, которые проецируются на стимулируемый участок коры

рует нас о телесном повреждении и изолирует его до момента заживления. Если острая боль возникает *периферически* (то есть за пределами ЦНС) и продолжается как хроническая боль, в болевых механизмах ЦНС могут возникать изменения, которые усиливают или закрепляют изначальную периферическую боль. Например, остеоартрит, боль в пояснице и диабетическая периферическая нейропатическая боль возникают как периферические боли, однако с течением

времени они могут запускать центральные болевые механизмы, которые усиливают периферическую боль и генерируют дополнительную боль центрально. Это может объяснить результаты недавних исследований, которые показали, что для облегчения хронической боли периферического происхождения могут успешно применяться психотропные препараты, влияющие на центральные механизмы боли.

Многие другие состояния хронической боли могут возникать *центрально* и никогда не иметь периферических причин. Особенно это касается тех состояний, которые связаны с многочисленными болевыми симптомами неизвестной этиологии, например, депрессии, тревоги и фибромиалгии. Поскольку эти центрально опосредованные болевые состояния связаны с эмоциональными симптомами, до последнего времени их считали не столько реальной болью, сколько неспецифическим исходом неразрешенных психологических проблем. Соответственно, считалось, что с разрешением проблем в психической сфере наступит облегчение болевых симптомов. По этой причине до недавних пор не было ощутимой необходимости воздействовать на этот тип боли. Однако сегодня ситуация выглядит иначе. Многие болевые состояния, возникающие при отсутствии определяемых периферических повреждений, которые раньше связывали лишь с психическими расстройствами, сегодня считают формами хронических нейропатических болевых синдромов. Последние могут успешно лечиться теми же лекарственными препаратами, что и не связанные с психическими расстройствами нейропатические болевые синдромы. К этим препаратам относятся ИОЗСН (которые обсуждались в главе 7, посвященной антидепрессантам) и $\alpha_2\delta$-лиганды (антиконвульсанты, блокирующие ПЗКК, они обсуждались в главах 8 и 9, посвященных стабилизаторам настроения и тревожным расстройствам соответственно). При лечении разнообразных хронических болевых состояний применяются также дополнительные психотропные препараты, которые центрально воздействуют на другие механизмы и будут упомянуты ниже. Помимо этого, множество лекарственных средств проходит клинические испытания в качестве потенциальных новых препаратов для лечения боли.

На сегодняшний день связь боли с некоторыми психическими расстройствами очевидна, а психотропные препараты, применяемые при лечении различных патологических психических состояний, продемонстрировали свою эффективность при лечении широкого спектра болевых состояний. Поэтому выявление, количественная оценка и лечение боли становятся стандартными составляющими психиатрической практики. Сегодня психофармакологи все чаще рассматривают боль в качестве психиатрического показателя жизнедеятельности, из чего следует необходимость в его рутинной оценке и симптоматическом лечении. Устранение боли все чаще признается необходимым условием достижения полной симптоматической ремиссии не только при хронических болевых состояниях, но и при многих психических расстройствах.

Нормальная боль и активация ноцицептивных нервных волокон

Ноцицептивный болевой путь представлен группой нейронов, он начинается с распознавания болевого раздражителя и заканчивается субъективным восприятием боли. Этот так называемый *ноцицептивный путь* берет начало на периферии, входит в спинной мозг и проецируется к головному мозгу (рис. 10.1). Важно понимать процессы, с помощью которых поступающая информация может модулироваться, что приводит к усилению или ослаблению болевого ощущения, связанного с определенным стимулом. Эти процессы могут объяснить не только причины возникновения дезадаптивных болевых состояний, но и причины эффективности в устранении боли препаратов, применяемых при лечении патологических психических состояний, таких как депрессия и тревога.

Ноцицептивный путь к спинному мозгу

Первичные афферентные нейроны воспринимают входящую сенсорную информацию, в том числе болевую (см. рис. 10.1). Тела этих нейронов находятся в спинномозговых ганглиях задних корешков, которые расположены вдоль позвоночного столба за пределами ЦНС, следовательно, они относятся не к центральным, а к периферическим нейронам (см. рис. 10.1). Ноцицепция начинается с передачи сигнала, процесса, при котором специализированные мембранные белки, расположенные на периферических проекциях этих нейронов, воспринимают раздражитель и создают изменение потенциала на мембране периферической части нейрона. Раздражитель адекватной силы будет снижать потенциал на мембране (то есть деполяризовать мембрану) до степени, доста-

Рис. 10.1. Активация ноцицептивных нервных волокон. Обнаружение болевого раздражителя происходит на периферических окончаниях первичных афферентных нейронов и приводит к возникновению потенциалов действия, которые распространяются по аксону к центральным окончаниям нейрона. Аβ-волокна реагируют лишь на неболевые раздражители, Аδ-волокна реагируют на болевые механические раздражители и субболевые термические раздражители, а С-волокна реагируют только на болевые раздражители — механические, тепловые и химические. Тела первичных афферентных нейронов находятся в спинномозговых ганглиях задних корешков, а окончания направляются в соответствующий сегмент спинного мозга, а также (менее плотные коллатерали) чуть выше. Первичные афферентные нейроны образуют синапсы с несколькими классами проекционных нейронов (ПН) задних рогов, которые в составе различных трактов проецируются к более высоко расположенным центрам

точной для активации ПЗНК и возникновения потенциала действия, который в свою очередь распространяется по всей длине аксона к центральным окончаниям нейрона, расположенным в спинном мозге (см. рис. 10.1). ПЗНК описаны в главе 3 и проиллюстрированы на рис. 3.19 и 3.20. Ноцицептивный импульс, распространяющийся в направлении от первичных афферентных нейронов к ЦНС, может быть ослаблен или приостановлен, если ПЗНК заблокированы действием периферически введенных местных анестетиков, например, лидокаина.

Характеристики специфической чувствительности первичных афферентных нейронов определяются специфическими рецепторами и каналами, которые экспрессируются в этих нейронах на периферии (см. рис. 10.1). Например, первичные афферентные нейроны, экспрессирующие ионный канал, активирующийся растяжением, являются механочувствительными; нейроны, которые экспрессируют ионный канал ванилоидного рецептора 1-го подтипа (VR1, vanilloid receptor 1) активируются капсаицином (острым компонентом перцев чили) или чрезмерным тепловым раздражителем, что в обоих случаях приводит к ощущению жжения. Подобные свойства функционального ответа используются при классификации волокон первичных афферентных нейронов на 3 типа: Аβ-, Аδ- и С-волокна (см. рис. 10.1). Аβ-волокна распознают мелкие движения, легкое прикосновение, движение волос и вибрации. Периферические окончания С-волокон — это свободные нервные окончания, которые активируются лишь болевыми механическими, тепловыми или химическими раздражителями. Аδ-волокна занимают промежуточное положение, воспринимая болевые механические раздражители и субболевые термические раздражители (см. рис. 10.1). Таким образом, ноцицептивный сигнал и последующая за ним боль могут быть вызваны периферической активацией первичных афферентных нейронов, например, растяжением связок голеностопного сустава или экстракцией зуба. Нестероидные противовоспалительные средства могут ослабить болевой сигнал, поступающий от первичных афферентных нейронов, предположительно за счет своего периферического действия. Опиоиды могут также облегчить подобную боль, но за счет центрального действия, что будет пояснено ниже.

Ноцицептивный путь от спинного мозга к головному

Центральные окончания периферических ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга образуют синапсы со следующими клетками проводящего пути — с нейронами задних рогов, которые получают входящие сигналы от первичных афферентных нейронов, а затем

проецируются к более высоко расположенным центрам (рис. 10.3). По этой причине их иногда называют также проекционными нейронами заднего рога (проекционные нейроны на рис. 10.1, 10.2, и 10.3). Они являются первыми нейронами ноцицептивного пути, которые полностью расположены в пределах ЦНС, и, следовательно, представляют собой ключевой участок модулирования ноцицептивной нейронной активности, когда болевая информация поступает в ЦНС. В заднем роге было обнаружено большое количество нейромедиаторов, часть из них показана на рис. 10.2.

В заднем роге нейромедиаторы синтезируются не только первичными афферентными нейронами, но и другими нейронами, в том числе нисходящими и различными вставочными (см. рис. 10.2). Некоторые нейротрансмиттерные системы заднего рога являются мишенями для действия известных болеутоляющих средств, особенно опиоидов, ИОЗСН (данные препараты увеличивают концентрацию серотонина и норадреналина), а также $\alpha_2\delta$-лигандов (эти препараты воздействуют на ПЗКК). Все нейротрансмиттерные системы, действующие в задних рогах спинного мозга, являются потенциальными мишенями для новых обезболивающих лекарственных препаратов (см. рис. 10.2). В настоящее время множество таких новых препаратов проходят клинические и доклинические испытания.

Нейроны задних рогов подразделяются на несколько классов: одни нейроны получают сигнал непосредственно от первичных сенсорных нейронов, другие являются вставочными нейронами, а третьи проецируются от спинного мозга к более высоко расположенным центрам (см. рис. 10.3). Эти проекционные нейроны могут восходить в составе нескольких различных трактов, которые грубо можно разделить на две функциональные группы: сенсорный/дискриминативный путь и эмоциональный/мотивационный путь (см. рис. 10.3).

В сенсорном/дискриминативном пути нейроны заднего рога восходят в составе спиноталамического тракта, а уже таламические нейроны проецируются к первичной соматосенсорной коре (см. рис. 10.3). Эта часть болевого пути, как полагают, передает точную локализацию и интенсивность ноцицептивного раздражителя. В эмоциональном/мотивационном пути уже другие нейроны заднего рога проецируются к ядрам ствола головного мозга и оттуда — к лимбическим областям (см. рис. 10.3). Этот второй болевой путь, как полагают, передает аффективный компонент, который вызывают ноцицептивные раздражители. Лишь в том случае, когда 2 эти составляющие, сенсорная дискриминация и эмоции, объединяются, создавая субъективное восприятие боли, мы можем использовать слово *боль* для описания соответствующей модальности («Ай» на рис. 10.3). До этого момента, мы можем говорить лишь об активности в проводящих путях, которую следует описывать как вызванную болевым раздражителем или ноцицептивную активность нейронов, однако она не обязательно является болью как таковой.

Нейропатическая боль

Термин *нейропатическая боль* описывает боль, возникающую при повреждении или дисфункции какой-либо части периферической нервной системы или ЦНС, в то время как нормальная боль (так называемая *ноцицептивная боль*, описанная в предыдущем подразделе), вызвана активацией ноцицептивных нервных волокон.

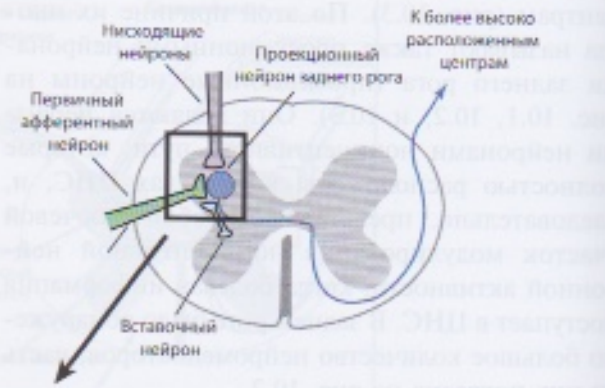
Периферические механизмы нейропатической боли

При некоторых состояниях нейропатической боли нормальная передача и проведение сигнала в периферических афферентных нейронах могут быть нарушены. Вследствие этого ноцицептивный сигнал продолжает существовать даже при отсутствии болевого раздражителя. Повреждение нейронов в результате заболевания или травмы может привести к изменению их электрической активности, возникновению перекрестных помех между нейронами, а также к развитию воспалительных процессов, что вызывает *периферическую сенситизацию*. Однако в этой главе мы не будем акцентировать внимание на периферической сенситизации, а скорее заострим его на механизмах и нарушениях центральной сенситизации.

Центральные механизмы нейропатической боли

В каждом основном пункте переключения в болевом пути (см. рис. 10.3) ноцицептивный болевой сигнал восприимчив к модулированию эндогенными процессами, которые способны ослаблять или усиливать его. Это может происходить не только на периферии, в уже упомянутых первичных афферентных нейронах, но и в

Обработка болевой информации в спинном мозге модулируется множеством нейромедиаторов



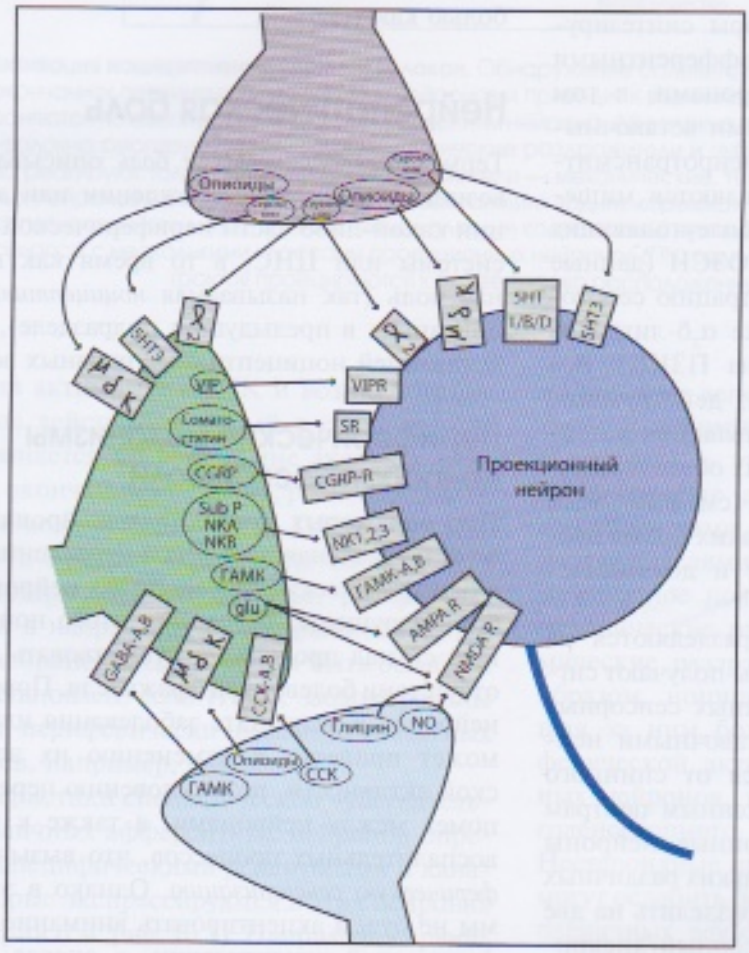


Рис. 10.2. Обработка болевой информации в спинном мозге модулируется множеством нейромедиаторов. В задних рогах спинного мозга имеется множество нейромедиаторов и соответствующих им рецепторов. Нейромедиаторы в задних рогах спинного мозга могут высвобождаться из первичных афферентных нейронов, нисходящих регуляторных нейронов, проекционных нейронов (ПН) задних рогов, а также из вставочных нейронов. Среди имеющихся в задних рогах нейромедиаторов наиболее изучены в отношении передачи болевого сигнала субстанция P (ей соответствуют нейрокининовые рецепторы NK1, NK2 и NK3), эндорфины (опиоидные μ-рецепторы), норадреналин (адренергические α_2-рецепторы) и серотонин ($5HT_{1B/D}$- и $5HT_3$-рецепторы). Помимо этого присутствуют также другие нейромедиаторы, включая белок, ингибирующий вазопрессин (vasopressin inhibitory protein, VIP и его рецептор VIPR), соматостатин и его рецептор SR, кальцитонин-ген-родственный пептид (calcitonin-gene-related peptide, CGRP и его рецептор CGRP-R), γ-аминомасляную кислоту (ГАМК) и ее рецепторы $ГАМК_A$ и $ГАМК_B$, глутамат и его рецепторы AMPA-R и NMDA-R, оксид азота (NO), холецистокинин (cholecystokinin, CCK и его рецепторы CCK-A и CCK-B), а также глицин и соответствующий ему рецептор NMDA-R. AMPA — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA — N-метил-D-аспартат

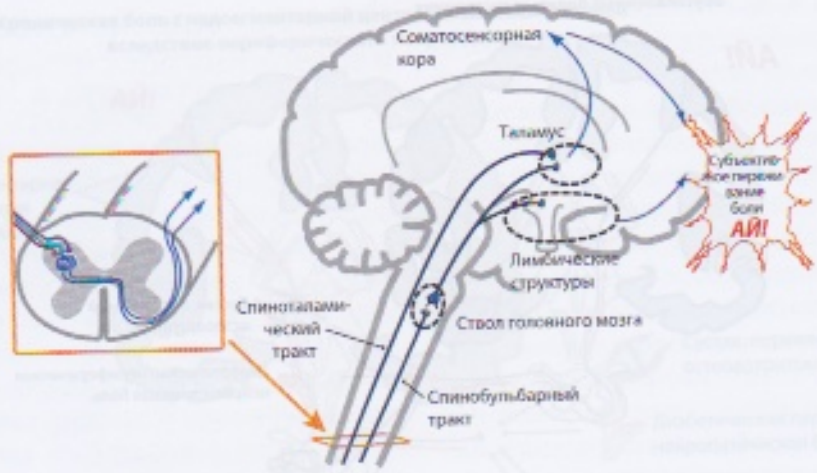


Рис. 10.3. От ноцицепции к боли. Нейроны заднего рога в составе спиноталамического тракта проецируются к таламусу, а затем к первичной соматосенсорной коре. Этот путь, обозначаемый как дискриминативный, передает информацию об интенсивности и локализации болевых раздражителей. Нейроны в составе спинобульбарного тракта проецируются к ядрам ствола мозга, а затем одновременно к таламусу и лимбическим структурам. Эти пути отвечают за передачу эмоционального и мотивационного аспектов боли. Субъективное переживание боли («Ай!») формируется лишь в том случае, когда происходит суммация информации от дискриминативного (таламокортикального) и эмоционального/мотивационного (лимбического) путей

центральных нейронах задних рогов спинного мозга, а также во многих областях головного мозга. Явления, происходящие в задних рогах спинного мозга изучены лучше, чем явления, происходящие в тех отделах ноцицептивных путей, которые расположены в головном мозге. При этом обработка болевой информации в головном мозге может быть ключом к пониманию возникновения и распространения центральной боли при расстройствах с хронической периферической болью (в числе которых остеоартрит, поясничная боль и диабетическая периферическая нейропатическая боль), а также при болевых симптомах фибромиалгии, аффективных и тревожных расстройств.

Сегментарная центральная сенситизация — это процесс, который развивается предположительно в результате пластических изменений в задних рогах, возникающих обычно при состояниях подобных фантомной боли после ампутации конечности. В частности, этот тип нейрональной пластичности в задних рогах называют пластичностью, зависимой от активности или зависимой от использования (activity-dependent, use-dependent), поскольку для ее реализации необходима постоянная импульсация в болевом пути в заднем роге. Последствия такого постоянного входящего болевого сигнала в конечном итоге приводят к чрезмерным (гипералгическим) или пролонгированным ответам на любые входящие болевые сигналы — феномен, называемый в некоторых случаях wind-up (от английского wind-up — заведенный. — *Примеч. ред.*) — а также к болевым ответам на обычные неболевые сигналы (так называемая аллодиния). Фосфорилирование основных мембранных рецепторов и каналов в задних рогах, вероятно, усиливает синаптическую эффективность и, таким образом, приводит в действие главный переключатель, открывая ворота болевого пути и запуская центральную сенситизацию. Действие центральной сенситизации создает или усиливает восприятие боли даже при отсутствии поступающего с периферии болевого сигнала. Согласно классической воротной теории боли, ворота могут также закрываться, что объясняет способность нейтрального раздражения (например, иглоукалывание, вибрация, растирание) вдали от места повреждения закрыть болевые ворота и ослабить восприятие боли при повреждении.

При сегментарной центральной сенситизации, определенное периферическое повреждение (рис. 10.4, А) сочетается с центральной сенситизацией в спинномозговом сегменте, который получает ноцицептивные сигналы от поврежденного участка тела (рис. 10.4, Б). Таким образом, синдромы сегментарной центральной сенситизации являются смешанными состояниями, при которых центральные сегментарные нарушения (см. рис. 10.4, Б) сочетаются с периферическими повреждениями в виде поясничной

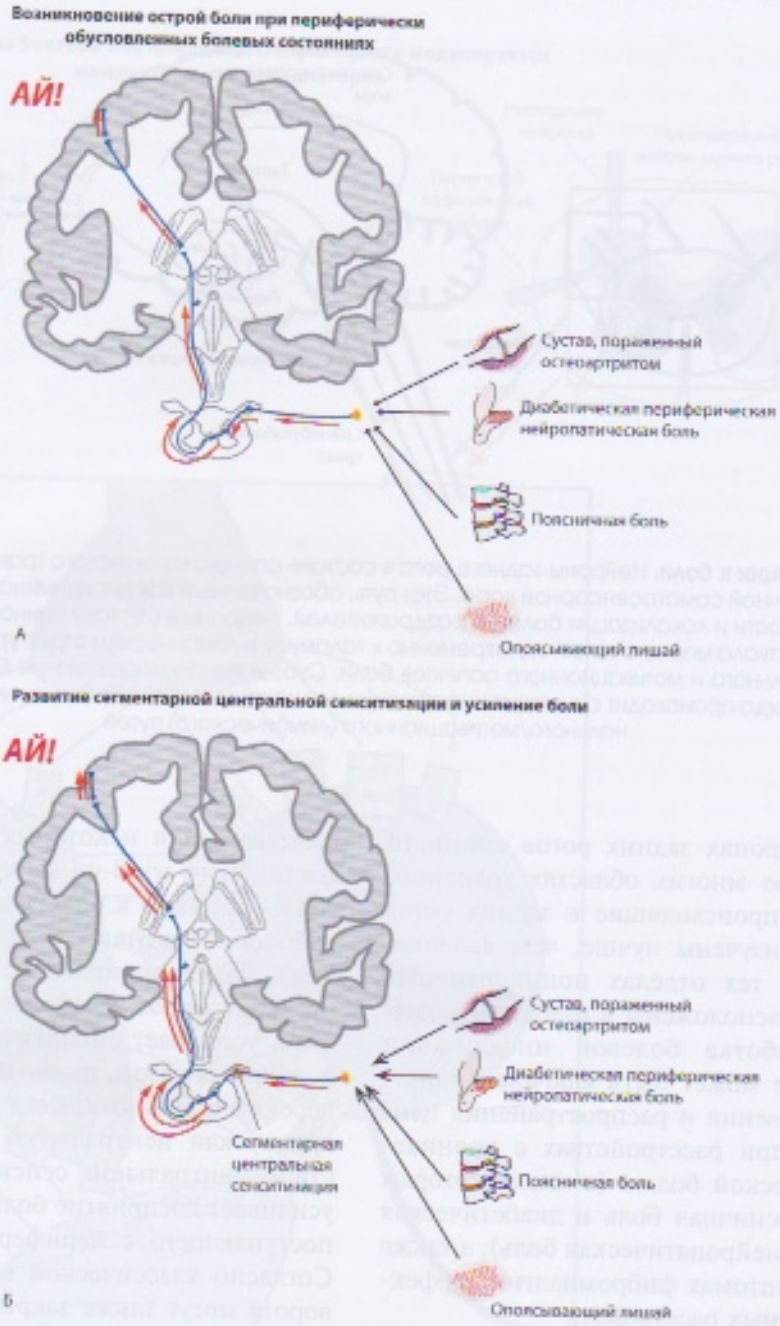


Рис. 10.4. Острая боль и развитие сегментарной центральной сенситизации. (А) При возникновении периферического повреждения, передающийся от первичных афферентных нейронов ноцицептивный импульс проходит по нейронам задних рогов и направляется к вышележащим центрам головного мозга, где он уже может быть интерпретирован как боль («Ай!» на рисунке). (Б) В некоторых случаях повреждение или заболевание, напрямую затрагивающее нервную систему, может привести к развитию пластических изменений, вызывающих сенситизацию в центральной нервной системе. В результате ощущение боли продолжается и после того, как повреждение ткани устранено. Импульсы могут возникать в нетипичных местах, спонтанно или при механических воздействиях. На уровне спинного мозга этот процесс называется сегментарной центральной сенситизацией. Данный механизм лежит в основе таких состояний, как диабетическая периферическая нейропатическая боль и опоясывающий лишай

боли, диабетической периферической нейропатической боли и болезненных кожных проявлений опоясывающего герпеса (опоясывающего лишая) (см. рис. 10.4, А).

Надсегментарная центральная сенситизация предположительно связана с пластическими изменениями, возникающими в головном мозге в пределах ноцицептивного пути (особенно в таламусе и коре). Она возникает как при наличии известных периферических факторов (рис. 10.5, А), так и при отсутствии каких-либо определяемых факторов, способных запустить этот процесс (рис. 10.5, Б). В случае периферически активированной надсегментарной

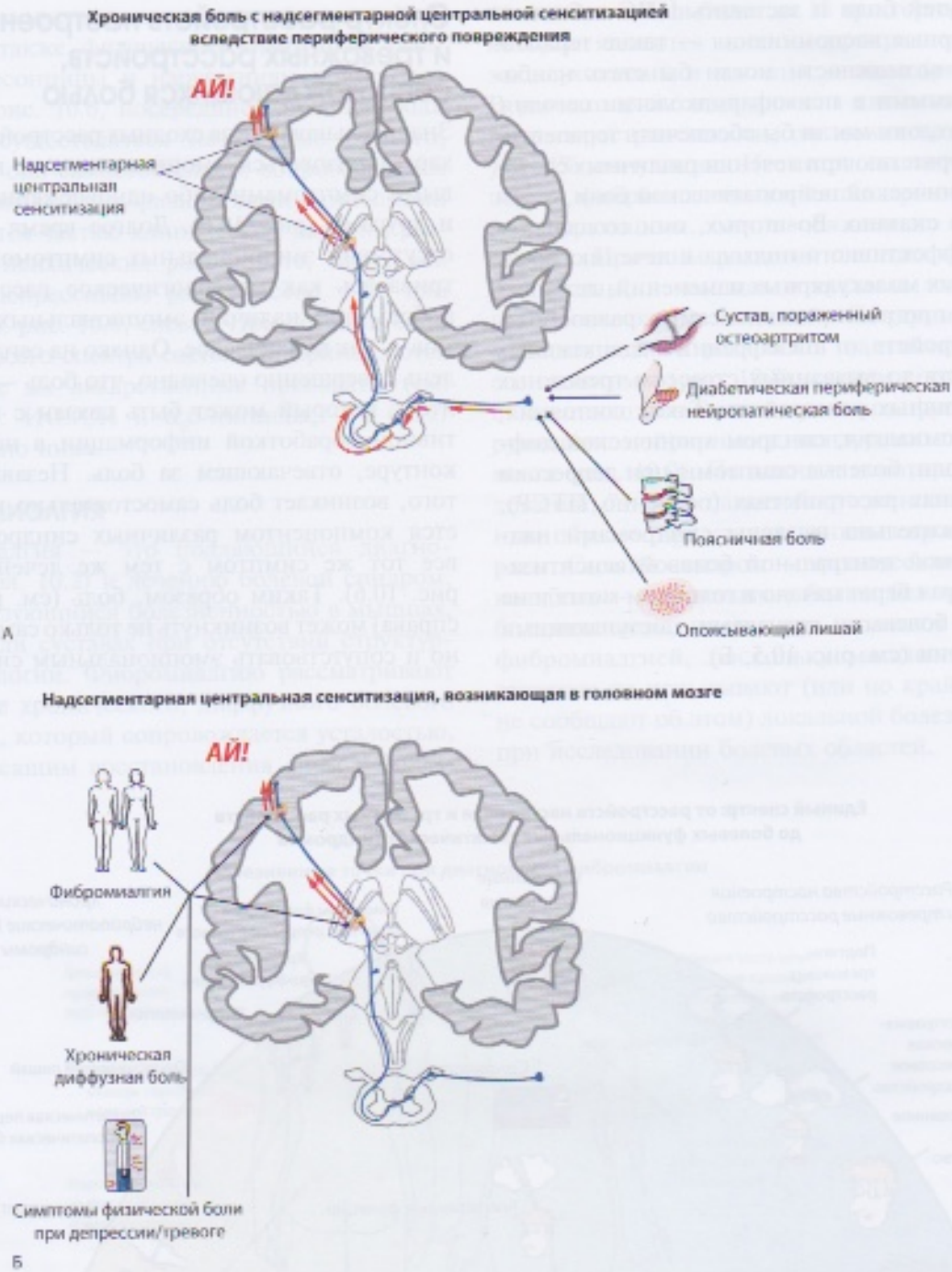


Рис. 10.5. Надсегментарная центральная сенситизация. Пластические изменения в некоторых областях головного мозга, находящихся в пределах ноцицептивного пути (к примеру, на уровне таламуса или сенсорной коры), могут вызвать сенситизацию. Этот процесс, осуществляющийся в головном мозге, называется надсегментарной центральной сенситизацией. Она может возникнуть вслед за периферическим повреждением (А) или даже при отсутствии каких-либо определяемых факторов, способных запустить этот процесс (Б). Считается, что этот механизм лежит в основе фибромиалгии, хронической диффузной боли, а также болевых симптомов при депрессии и тревожных расстройствах

центральной сенситизации мозг будто бы учится на собственном опыте боли и решает не только сохранить действующий процесс, но и усилить его и сделать постоянным. В том случае, когда боль возникает центрально, без входящих с периферии сигналов, мозг словно бы догадывается, как спонтанно активировать болевые пути. Прервать процесс сенситизации прово-

дящих путей боли и заставить ЦНС забыть ее молекулярные воспоминания — такие терапевтические возможности могли бы стать наиболее значимыми в психофармакологии сегодня. Во-первых, они могли бы обеспечить терапевтическую стратегию при лечении различных состояний хронической нейропатической боли, о чем уже было сказано. Во-вторых, они создали бы основу эффективного подхода к лечению предполагаемых молекулярных изменений, лежащих в основе прогрессирования самых разнообразных расстройств, от шизофрении и аддиктивных расстройств до вызванных стрессом тревожных и аффективных расстройств. Такие состояния, как фибромиалгия, синдром хронической диффузной боли, болевые симптомы при депрессии и тревожных расстройствах (особенно ПТСР), предположительно вызваны синдромами надсегментарной центральной болевой сенситизации, которая берет начало в головном мозге и не связана с болевыми сигналами, поступающими с периферии (см. рис. 10.5, Б).

Спектр расстройств настроения и тревожных расстройств, сопровождающихся болью

Значительная группа сходных расстройств может характеризоваться эмоциональными или болевыми симптомами либо одновременно и теми, и другими (рис. 10.6). Долгое время боль при отсутствии эмоциональных симптомов рассматривалась как неврологическое расстройство, а боль при наличии эмоциональных симптомов — как психическое. Однако на сегодняшний день совершенно очевидно, что боль — это симптом, который может быть связан с неэффективной обработкой информации в нейронном контуре, отвечающем за боль. Независимо от того, возникает боль самостоятельно или является компонентом различных синдромов, это все тот же симптом с тем же лечением (см. рис. 10.6). Таким образом, боль (см. рис. 10.6, справа) может возникнуть не только сама по себе, но и сопутствовать эмоциональным симптомам

Единый спектр: от расстройств настроения и тревожных расстройств до болевых функциональных соматических синдромов

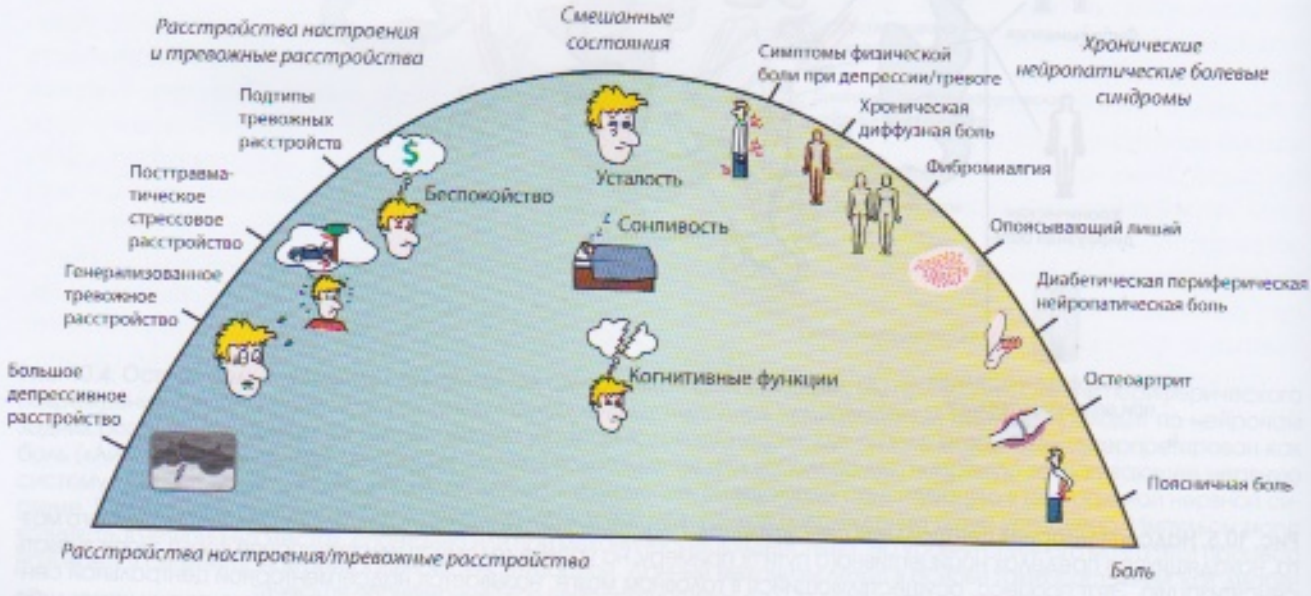


Рис. 10.6. Единый спектр: от расстройств настроения и тревожных расстройств до болевых функциональных соматических синдромов. Спектр аффективных расстройств включает расстройства настроения и тревожные расстройства, в то время как термин «функциональный соматический синдром» используется для описания таких расстройств, как фибромиалгия и хроническая диффузная боль. Боль не является формальным диагностическим признаком депрессии или тревожных расстройств, однако она часто присутствует у пациентов с этими расстройствами. Аналогичным образом подавленное настроение, тревогу и другие симптомы, типичные для клинической картины депрессии и тревожных расстройств, в настоящее время признают характерными и для функциональных соматических синдромов. Таким образом, аффективные расстройства и функциональные соматические синдромы могут быть не отдельными группами заболеваний, а расстройствами единого спектра

снижения настроения и тревоги (см. рис. 10.6, слева), а также физическим симптомам усталости, бессонницы и нарушениям концентрации (см. рис. 10.6, посередине). Лечение боли должно осуществляться независимо от того, возникает она самостоятельно, сопровождается ли эмоциональными/физическими симптомами или является частью клинической картины развернутых психических расстройств, таких как большое депрессивное расстройство, ГТР или ПТСР (см. рис. 10.6, слева). При лечении боли в рамках всего спектра состояний применяются одни и те же лекарственные препараты (см. рис. 10.6): ИОЗСН и $\alpha_2\delta$-лиганды, что будет рассмотрено ниже.

Фибромиалгия

Фибромиалгия — это поддающийся диагностике (табл. 10.2) и лечению болевой синдром, характеризующийся болезненностью в мышцах, связках или суставах при отсутствии структурной патологии. Фибромиалгию рассматривают в качестве хронического, диффузного болевого синдрома, который сопровождается усталостью, не приносящим восстановления сном и болезненностью в 11 и более из 18 триггерных точек, которые являются местами прикрепления связок, сухожилий и мышц к костям (рис. 10.7). В ревматологии этот диагноз является вторым по распространенности, он может встречаться у 2–4% популяции. Несмотря на то что симптомы фибромиалгии являются хроническими и изнуряющими, они необязательно прогрессируют. Причины развития данного состояния неизвестны, в мышцах и суставах не находят патологических изменений. Синдром фибромиалгии можно разложить на составляющие его симптомы (рис. 10.8) и затем соотнести их с предположительно аномально функционирующими нейронными контурами головного мозга (рис. 10.9). По данным некоторых исследований, 75–90% пациентов — женщины, главным образом представительницы европеоидной расы. Схожий синдром — хроническая диффузная боль — представлен болью без локальной болезненности, иногда его называют мужской фибромиалгией, поскольку многие мужчины зачастую не испытывают (или по крайней мере не сообщают об этом) локальной болезненности при исследовании болевых областей.

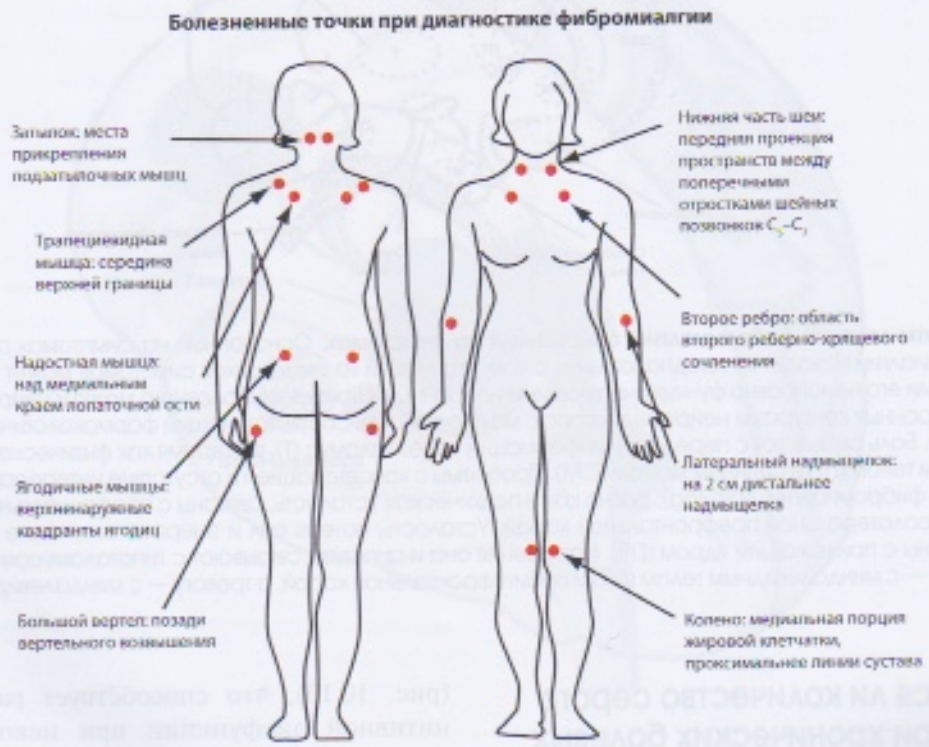


Рис. 10.7. Болезненные точки при диагностике фибромиалгии. Фибромиалгия — синдром хронической диффузной боли, формальная диагностика которого основывается на выявлении болезненности как минимум в 11 из 18 триггерных точек, где связки, сухожилия и мышцы прикрепляются к костям. К другим диагностическим признакам относятся утомляемость и сон, не приносящий восстановления

Рис. 10.8. Симптомы фибромиалгии. Помимо боли — главного признака фибромиалгии, многие пациенты испытывают усталость, тревогу, депрессию, нарушенный сон и проблемы с концентрацией

Рис. 10.9. Алгоритм лечения фибромиалгии, основанный на симптомах. Основанный на симптомах подход к выбору терапии фибромиалгии исходит из предположения о том, что любой из имеющихся симптомов может быть соотнесен с опосредующими его неисправно функционирующими нейронными контурами головного мозга и нейромедиаторами. Зная об этих нейронных контурах и нейромедиаторах, можно выбрать соответствующий фармакологический механизм и начать лечение. Боль связывают с передачей информации через таламус (Т), в то время как физическая усталость связана с полосатым телом (ПТ) и спинным мозгом (СМ). Проблемы с концентрацией и отсутствие интереса (туман в голове, характерный для фибромиалгии, fibro-fog), равно как и психическая усталость, связаны с префронтальной корой (ПФК), особенно с дорсолатеральной префронтальной корой. Усталость, потеря сил и энергии, отсутствие интереса могут также быть связаны с прилежащим ядром (ПЯ). Нарушения сна и аппетита связывают с гипоталамусом (Т), сниженное настроение — с миндалевидным телом (МТ) и орбитофронтальной корой, а тревогу — с миндалевидным телом

Уменьшается ли количество серого вещества при хронических болевых синдромах?

Некоторые весьма тревожные предварительные данные свидетельствуют о возможном уменьшении объема ДЛПФК при хронической боли (рис. 10.10), что способствует развитию когнитивной дисфункции при некоторых болевых состояниях, например, при фибромиалгии (см. рис. 10.8) и поясничной боли. Атрофия головного мозга рассматривается в главе 6 в контексте ее связи со стрессом и тревожными расстройствами и иллюстрируется на рис. 6.39.

Таблица 10.2. Критерии фибромиалгии Американской коллегии ревматологии, 1990 г. (Wolfe F. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee // Arthritis and Rheumatism. 1990. Vol. 33 (2). P. 160–72)

Анамнез диффузной боли
Боль считается диффузной, если присутствует во всех нижеперечисленных областях:
Левая сторона тела
Правая сторона тела
Выше пояса
Ниже пояса
Осевой скелет (шейный отдел позвоночника, передняя часть грудной клетки, грудной отдел позвоночника или поясница)
Боль должна присутствовать не менее 3 мес
Боль возникает в 11 из 18 точек при пальпации
Пальпация должна быть выполнена с силой, равной приблизительно 4 кг
Точки расцениваются как болезненные в том случае, если пациент констатирует боль, возникающую при пальпации

Неудивительно, что и стрессовые состояния, вызывающие боль, и боль, вызывающая дистресс, связаны с развитием атрофии головного мозга и/или когнитивной дисфункции при фибромиалгии и других хронических болевых состояниях. Наряду с этим имеются данные о связи хронической боли в спине со сниженной плотностью серого вещества в префронтальной коре и таламусе (см. рис. 10.10). Некоторые специалисты предполагают, что постоянное ощущение боли при фибромиалгии и других хронических нейропатических болевых синдромах может привести к перегрузке нейронов ДЛПФК, эксайтотоксичной гибели клеток в этой области головного мозга и снижению кортикоталамического тормозного влияния на ноцицептивные пути. Подобный исход может не только усилить болевое восприятие, но и снизить эффективность исполнительных функций, что проявляется характерным для фибромиалгии туманом в голове (fibro-fog). В главе 6 шла речь о том, как связанные со стрессом нарушения гипоталамо-

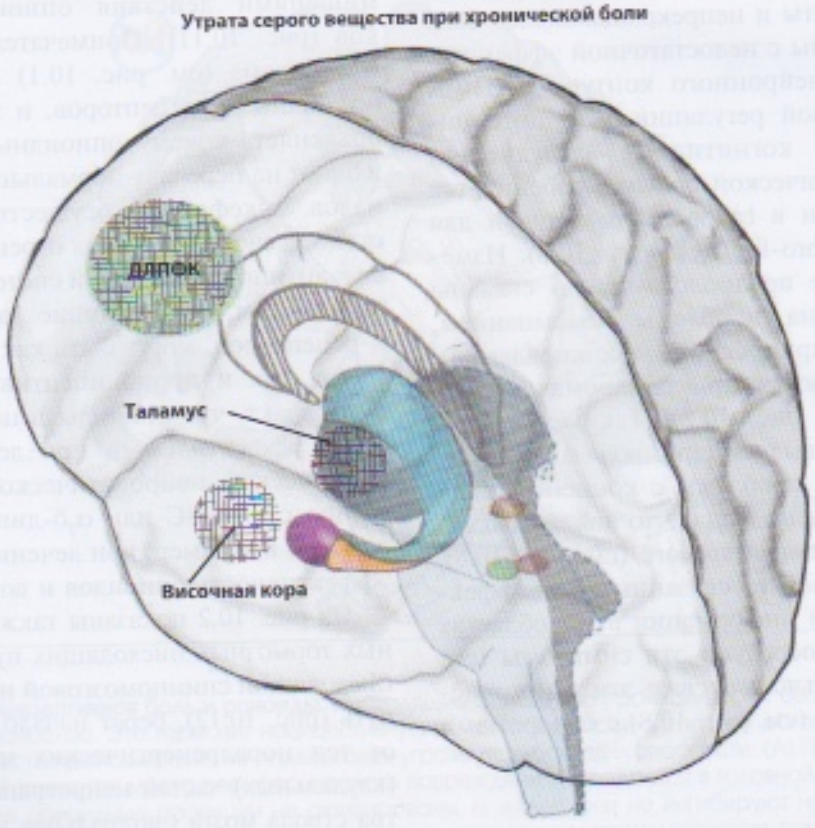


Рис. 10.10. Утрата серого вещества при хронической боли. Данные исследований свидетельствуют о том, что хроническая боль может приводить к атрофии головного мозга, подобно тому, как это наблюдается при тревожных и связанных со стрессом расстройствах. В частности, имеются данные, демонстрирующие утрату серого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК), таламусе и височной коре у пациентов с хронической болью

гипофизарно-надпочечниковой оси при регуляции синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона, адренокортикотропного гормона и кортизола могут соотноситься с атрофией гиппокампа (см. рис. 6.39). Атрофия гиппокампа в свою очередь может быть связана со снижением доступности факторов роста (см. рис. 6.37 и 6.38). Изменения концентраций факторов роста могут быть связаны с сокращением объема серого вещества при хронических болевых синдромах (фибромиалгии и поясничной боли), при этом затронутые в данных случаях участки головного мозга (ДЛПФК, височная кора и таламус: см. рис. 10.10) отличаются от тех, что затронуты при депрессии (см. рис. 6.39, Б). Объем серого вещества при хронической боли в других участках мозга фактически может даже увеличиваться.

Несмотря на то что эти данные предварительные, они свидетельствуют о возможных структурных последствиях надсегментарной центральной сенситизации (см. рис. 10.10), которые не отличаются от предполагаемых при депрессии и стрессе (см. рис. 6.39). Нарушения обработки болевой информации, усиленные болевые ответы и непрекращающаяся боль могут быть связаны с недостаточной эффективностью работы нейронного контура ДЛПФК и его дофаминовой регуляции. Это потенциально объясняет когнитивные затруднения, связанные с хронической болью, особенно так называемый туман в голове, характерный для фибромиалгии (fibro-fog) (см. рис. 10.8). Изменения в таламусе предположительно связаны с нарушениями сна (проблемы с засыпанием, а также сон, не приносящий восстановления), которые наблюдаются при синдромах хронической боли (см. рис. 10.8). Таким образом, хронические болевые синдромы вызывают не только боль, но и проблемы с концентрацией, усталость и нарушения сна, что также наблюдается при депрессии и тревоге (см. рис. 10.8). Структурные аномалии, связанные с неэффективной обработкой информации в тех областях мозга, которые опосредуют эти симптомы (см. рис. 10.9), могут объяснить связь этих многочисленных симптомов (см. рис. 10.8) с синдромами хронической боли.

Нисходящие синапсы в задних рогах спинного мозга и лечение хронической боли

Периакведуктальное (околоводопроводное) серое вещество является местом возникновения и регуляции значительной части нисходящих тормозных сигналов, которые проецируются вниз, к задним рогам спинного мозга (см. рис. 10.2). В главе 9 периакведуктальное серое вещество упоминалось в контексте его связей с миндалевидным телом и двигательным компонентом реакции страха, что было проиллюстрировано на рис. 9.9. Также периакведуктальное серое вещество интегрирует сигналы, поступающие от ноцицептивных путей и лимбических структур (например, от миндалевидного тела и лимбической коры), и посылает сигналы к ядрам ствола головного мозга и ростральной вентромедиальной области продолговатого мозга с целью управления нисходящими тормозными проводящими путями. В некоторых из этих проводящих путей высвобождаются эндорфины, которые посредством пресинаптических опиоидных μ-рецепторов ингибируют нейротрансмиссию от ноцицептивных первичных афферентных нейронов (см. рис. 10.2). Опиоидные μ-рецепторы в спинном мозге и периакведуктальном сером веществе являются главными мишенями действия опиоидных анальгетиков (рис. 10.11). Примечателен тот факт, что Aβ-волокна (см. рис. 10.1) не экспрессируют опиоидных μ-рецепторов, и это, по-видимому, объясняет, почему опиоидные анальгетики не влияют на передачу нормальных сенсорных сигналов. Энкефалины, осуществляющие свое действие за счет опиоидных δ-рецепторов, относятся к антиноцицептивной системе, в то время как динорфины, действующие за счет опиоидных κ-рецепторов, могут быть как антиноцицептивными, так и проноцицептивными. Интересен и тот факт, что опиоиды в целом не являются более эффективными при лечении состояний хронической нейропатической боли по сравнению с СИОЗС или $\alpha_2\delta$-лигандами. А в ряде случаев, например, при лечении фибромиалгии, эффективность опиоидов и вовсе не доказана.

На рис. 10.2 показаны также два других важных тормозных нисходящих пути. Один из них, нисходящий спинномозговой норадреналиновый путь (рис. 10.12), берет начало в голубом пятне: от тел норадренергических нейронов нижних (каудальных) частей нейротрансмиттерного центра ствола мозга (латеральная норадреналиновая клеточная система покрышки, lateral tegmental norepinephrine cell system) (см. рис. 6.32). Другой важный путь — это нисходящий спинномозговой серотонинергический путь (рис. 10.13). Он начинается в большом ядре шва, расположенном в ростральной вентромедиальной

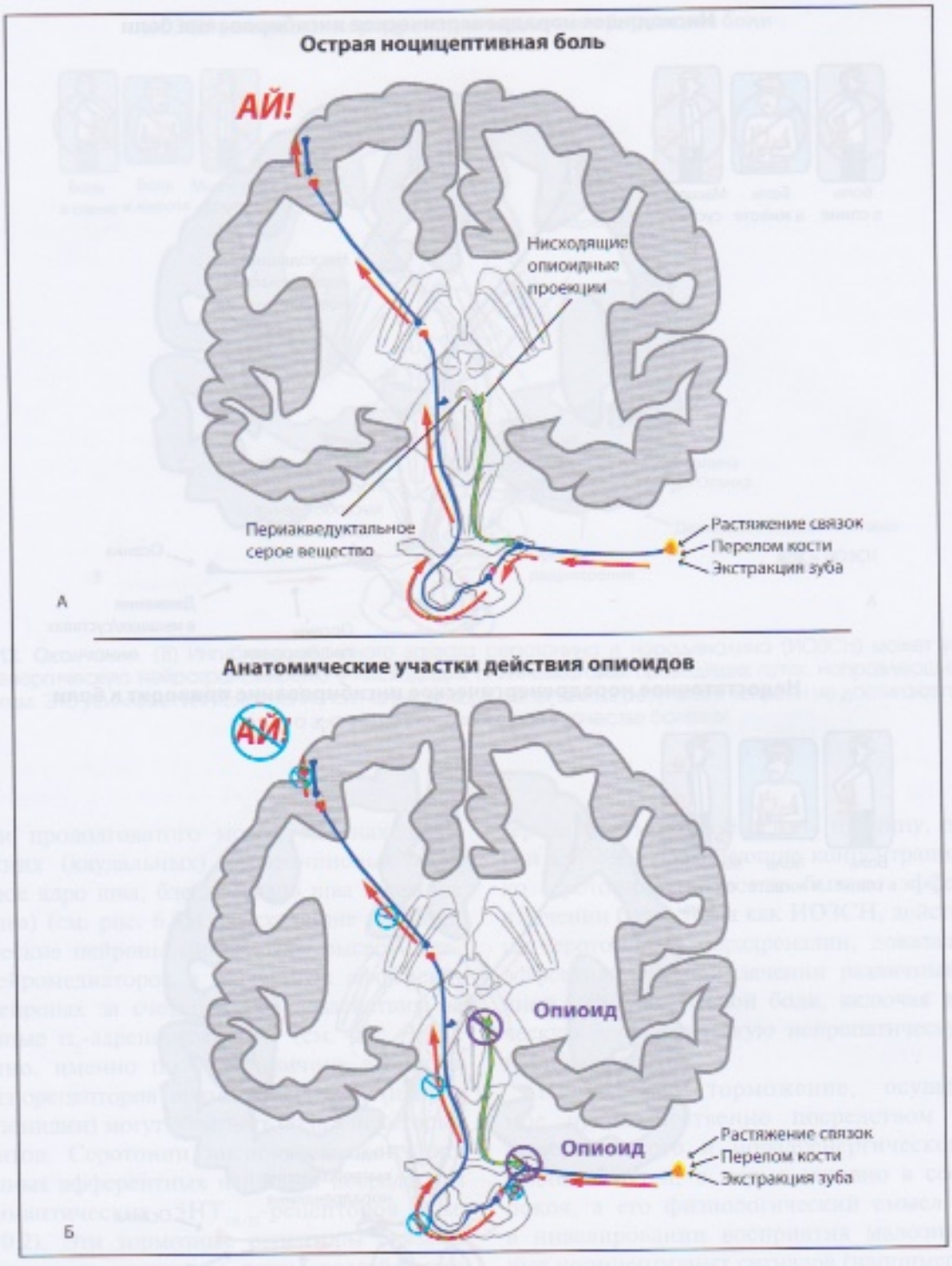


Рис. 10.11. Острая ноцицептивная боль и опиоиды. Нисходящие опиоидные проекции могут быть активированы тяжелой травмой или опасностью. Это тормозит ноцицептивную нейротрансмиссию в задних рогах спинного мозга, что позволяет покинуть место происшествия, не подвергаясь угрозе еще большей опасности. (А) Показанный здесь входящий ноцицептивный сигнал от места периферического повреждения передается в головной мозг и распознается как боль. Нисходящие опиоидные проекции не активированы, а значит, они не ингибируют ноцицептивный сигнал. (Б) Высвобождение эндогенных опиоидов в нисходящих опиоидных проекциях или введение экзогенных опиоидов может вызвать торможение ноцицептивной нейротрансмиссии в задних рогах или в периакведуктальном сером веществе, что в свою очередь препятствует ощущению боли или уменьшает его

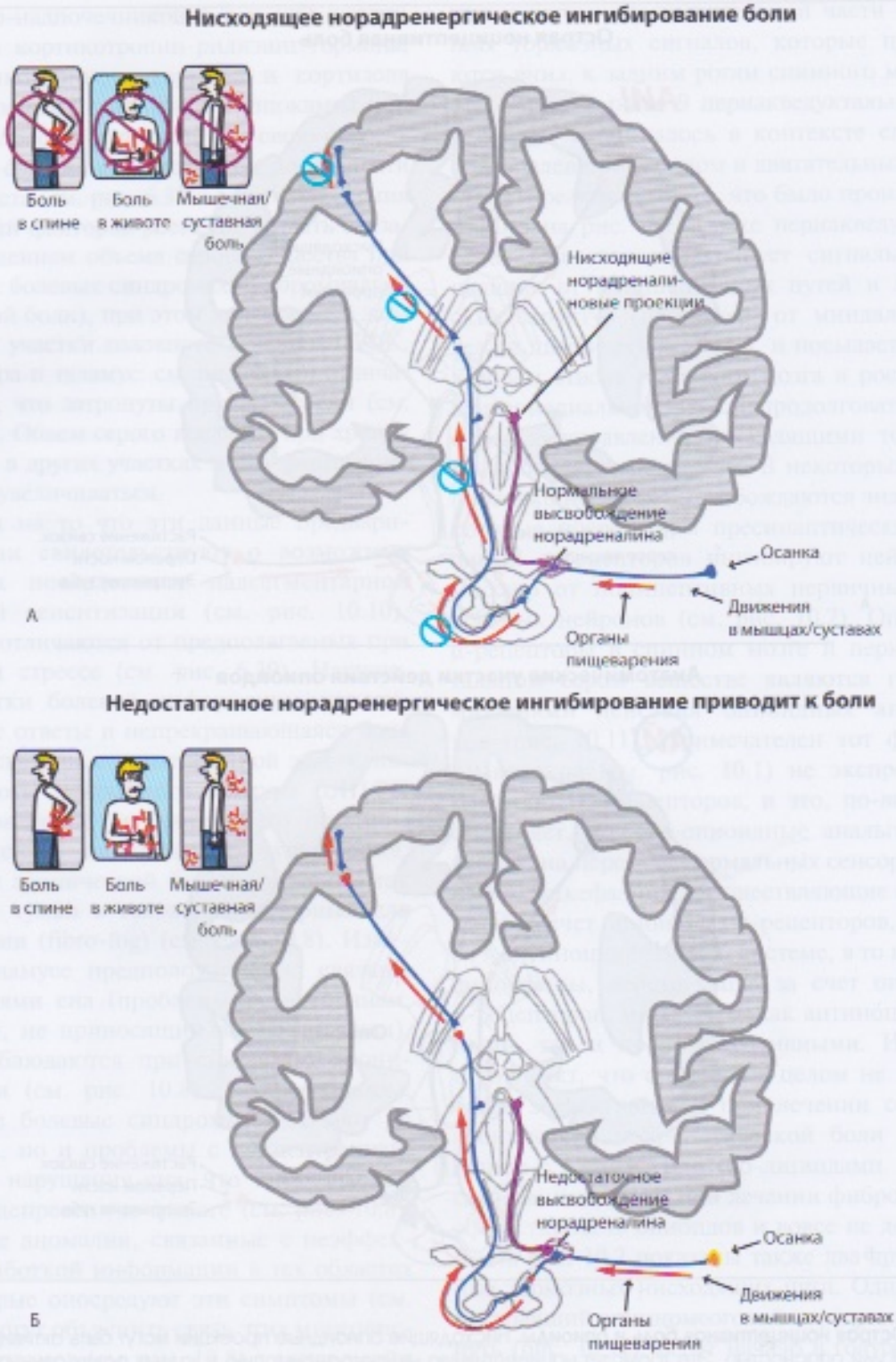


Рис. 10.12. Нисходящие норадренергические нейроны и боль. (А) Нисходящие норадренергические нейроны спинного мозга тормозят высвобождение нейромедиатора из первичных афферентных нейронов за счет пресинаптических α_2-адренорецепторов, а также ингибируют активность нейронов задних рогов за счет постсинаптических α_2-адренорецепторов. В результате импульсы, поступающие от различных частей тела (например, от мышц/суставов или органов пищеварительного тракта), не достигают головного мозга, а значит, не могут быть распознаны как болевые. (Б) Если нисходящего норадренергического ингибирования недостаточно, замаскировать малозначительный ноцицептивный сигнал становится невозможно, что приводит к восприятию игнорируемых в норме сигналов в качестве болевых. Не исключено, что этот фактор также вносит свой вклад в развитие болевых симптомов при фибромиалгии, депрессии, синдроме раздраженного кишечника и тревожных расстройствах

ИОЗСН усиливают норадренергическое ингибирование боли

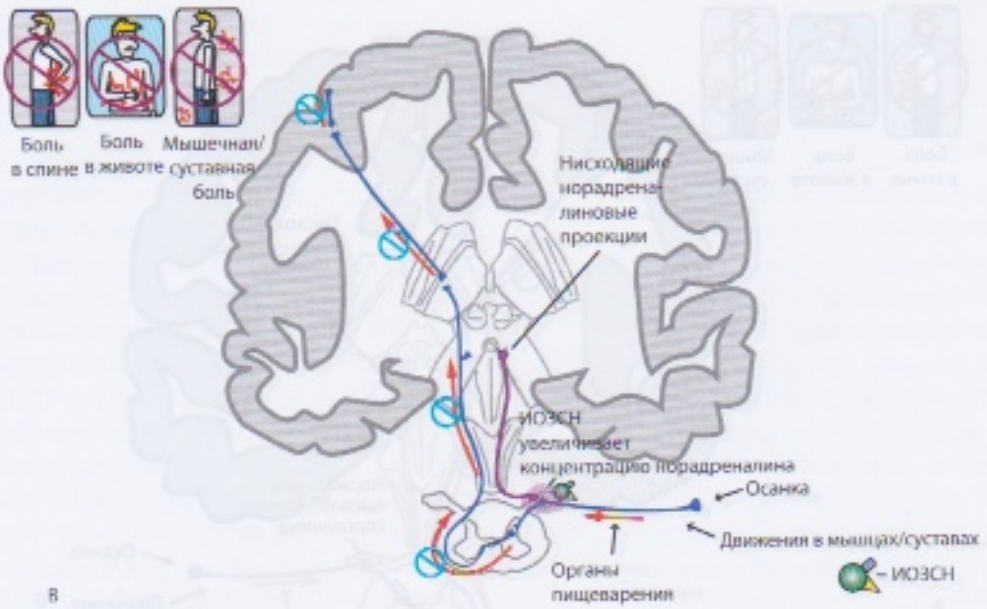


Рис. 10.12. Окончание. (В) Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) может усиливать норадренергическую нейротрансмиссию в нисходящих спинномозговых проводящих путях, направляющихся к задним рогам. Это усиливает ингибирование сигналов, исходящих от тела, в результате чего они не достигают головного мозга, а значит, не распознаются в качестве болевых

области продолговатого мозга, где находятся 3 нижних (каудальных) серотониновых ядра (большое ядро шва, бледное ядро шва и темное ядро шва) (см. рис. 6.33). Нисходящие норадренергические нейроны ингибируют высвобождение нейромедиаторов в первичных афферентных нейронах за счет прямого воздействия на тормозные α_2-адренорецепторы (см. рис. 10.2). Вероятно, именно по этой причине агонисты α_2-адренорецепторов прямого действия (например, клонидин) могут облегчать боль у некоторых пациентов. Серотонин ингибирует окончания первичных афферентных нейронов посредством постсинаптических $5HT_{1B/D}$-рецепторов (см. рис. 10.2). Эти тормозные рецепторы связаны с G-белком и непрямым путем воздействуют на ионные каналы, что приводит к гиперполяризации нервных окончаний и ингибированию высвобождения ноцицептивного нейромедиатора. Высвобождающийся серотонин оказывает воздействие на возбуждающие $5HT_3$-рецепторы, расположенные на окончаниях первичных афферентных нейронов в определенных областях задних рогов, что приводит к усилению высвобождения нейромедиатора из этих первичных афферентных нейронов (см. рис. 10.2). Сочетание тормозного и стимулирующего действий серотонина может объяснить причину, по которой СИОЗС, повышающие концентрацию только серотонина, не всегда бывают эффективны в лечении боли, тогда как ИОЗСН, действующие на серотонин и норадреналин, доказали свою эффективность при лечении различных состояний нейропатической боли, включая диабетическую периферическую нейропатическую боль и фибромиалгию.

Нисходящее торможение, осуществляемое преимущественно посредством серотонинергического и норадренергического проводящих путей, в норме активно в состоянии покоя, а его физиологический смысл состоит в нивелировании восприятия малозначительных ноцицептивных сигналов (например, вследствие пищеварения, движений в суставах и т.д.: см. рис. 10.12, А и 10.13, А). Почему пациенты с депрессией, фибромиалгией или другой хронической болью при отсутствии очевидных признаков периферической травмы ощущают боль? Существует гипотеза о нарушенном нисходящем торможении несущественных ноцицептивных сигналов. Это приводит к тому, что обычно игнорируемый нормальный стимул воспринимается как боль (см. рис. 10.12, Б и 10.13, Б). Незначительные ноцицептивные сигналы, поступающие

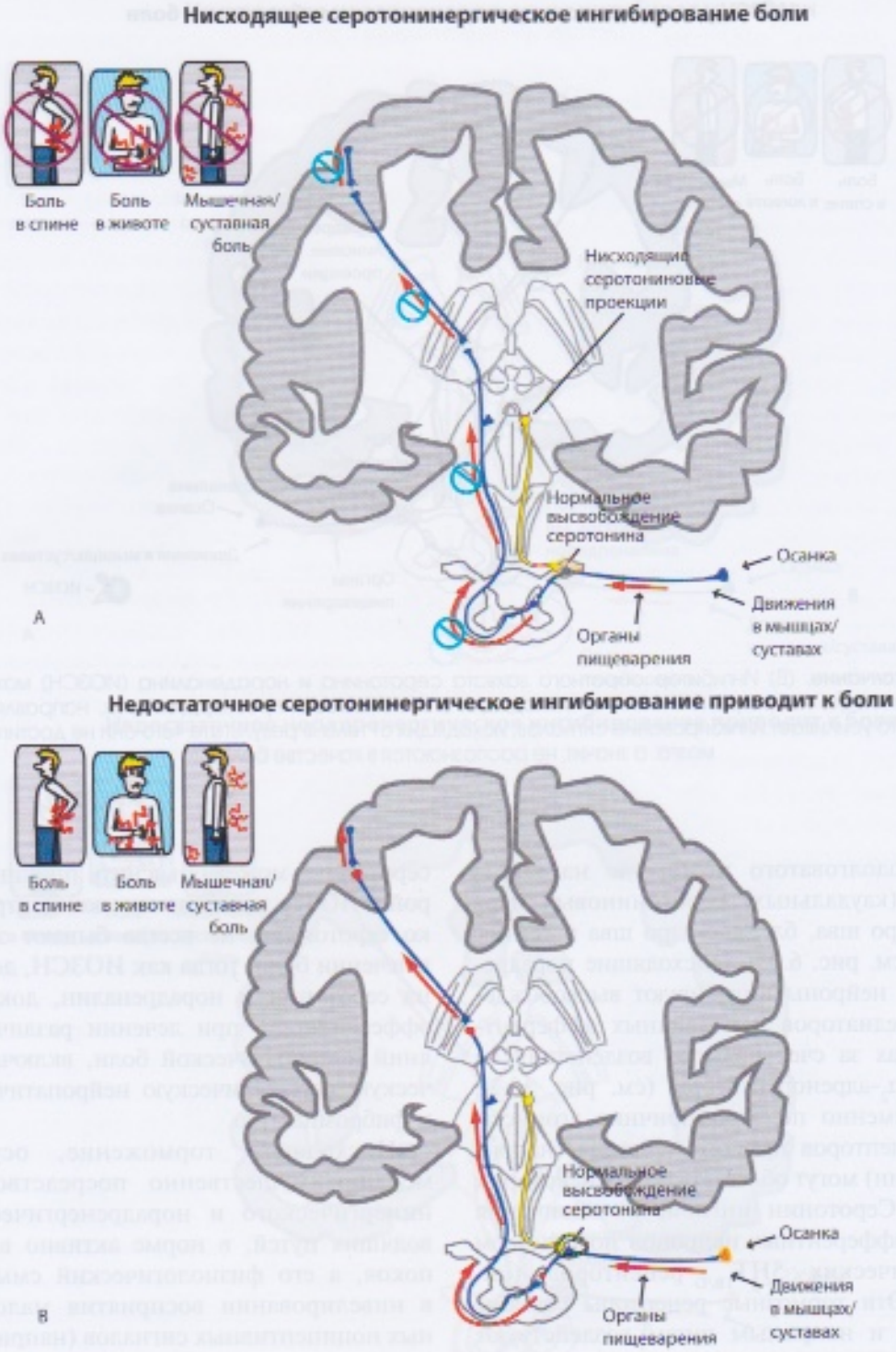


Рис. 10.13. Нисходящие серотонинергические нейроны и боль. (А) Нисходящие серотонинергические нейроны напрямую тормозят активность нейронов задних рогов, преимущественно за счет $5HT_{1A/B}$-рецепторов. В результате импульсы, поступающие от различных частей тела (например, от мышц/суставов или органов пищеварительного тракта), не достигают головного мозга, а значит, не могут быть распознаны как болевые. (Б) Если нисходящего серотонинергического ингибирования недостаточно, замаскировать малозначительный ноцицептивный сигнал становится невозможно, что приводит к восприятию игнорируемых в норме сигналов в качестве болевых. Не исключено, что этот фактор также вносит свой вклад в развитие болевых симптомов при фибромиалгии, депрессии, синдроме раздраженного кишечника и тревожных расстройствах. (В) Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина может усиливать серотонинергическую нейротрансмиссию в нисходящих спинномозговых проводящих путях, направляющихся к задним рогам. Это усиливает ингибирование сигналов, исходящих от тела, в результате чего они не достигают головного мозга, а значит, не распознаются в качестве болевых. Тем не менее норадренергические эффекты ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина являются более значимыми в подавлении ноцицептивных сигналов

ИОЗСН усиливают серотонинергическое ингибирование боли

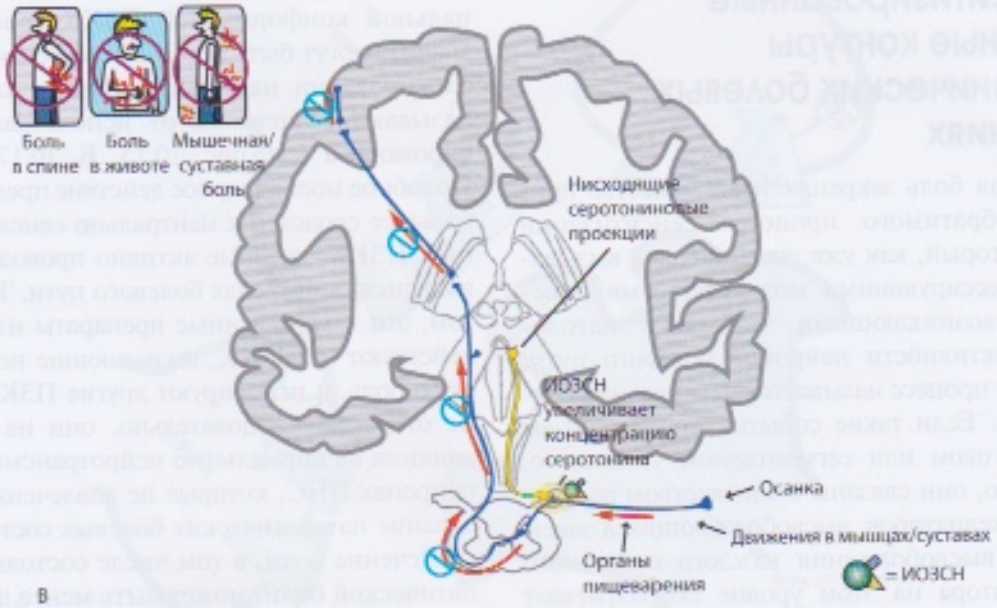


Рис. 10.13. Окончание

от суставов, мышц и спины при фибромиалгии и депрессии, а также от желудочно-кишечного тракта при синдроме раздраженного кишечника, по-видимому, могут вновь игнорироваться и в дальнейшем не восприниматься как болезненные, если нисходящее моноаминергическое торможение усиливается за счет действия ИОЗСН (см. рис. 10.12, В и 10.13, В). К этим препаратам относят дулоксетин, милнаципран, венлафаксин, десвенлафаксин[R] (не зарегистрирован в РФ. — *Примеч. ред.*), а также некоторые трициклические антидепрессанты. ИОЗСН и трициклические антидепрессанты подробно обсуждались в главе 7.

Нисходящее торможение также активируется при тяжелом повреждении за счет поступающих ноцицептивных сигналов либо при опасных конфликтных ситуациях за счет лимбических структур, что вызывает высвобождение эндогенных опиоидных пептидов (см. рис. 10.11, Б), серотонина (см. рис. 10.13, А) и норадреналина (см. рис. 10.12, А). Когда это происходит, уменьшается не только высвобождение ноцицептивных нейромедиаторов в задних рогах (см. рис. 10.2), но и передача ноцицептивных импульсов от спинного мозга к головному (см. рис. 10.3). В результате восприятие боли притупляется, что позволяет покинуть место происшествия без еще большего повреждения, которое в краткосрочной перспективе может подвергнуть физическую работоспособность еще большей опасности (меньше «Ай» на рис. 10.3). При возвращении в безопасные условия нисходящее торможение сменяется стимуляцией, что ведет к восстановлению баланса, информированию о полученной травме и обеспечивает покой поврежденной части тела (больше «Ай» на рис. 10.3).

Всю мощь этой системы можно увидеть в настойчивости и упорстве, которые способны проявить люди, получившие тяжелую травму во время занятия спортом или на поле боя. Возможно, и в случае эффекта плацебо определенную роль играет высвобождение эндогенных опиоидов в нисходящих тормозных нейронах (см. рис. 10.11, Б), поскольку в случае боли активация плацебо-реакции обратима антагонистом опиоидных μ-рецепторов налоксоном. Подобные изменения в болевых путях являются адаптивными, способствуя выживанию и улучшению функционирования. Однако эти же механизмы могут быть подвержены неадаптивным изменениям, которые ведут к сохранению болевого ощущения при отсутствии соответствующего повреждения тканей. Последнее может наблюдаться при различных формах нейропатической боли, включая диабетическую нейропатическую боль, фибромиалгию и другие состояния.

Воздействие на сенситизированные нейронные контуры при хронических болевых состояниях

Хроническая боль закрепляется в качестве признака необратимого процесса сенситизации в ЦНС, который, как уже упоминалось, вызывается прогрессирующими молекулярными изменениями, возникающими вследствие патологической активности нейронов болевого пути; иногда этот процесс называется центральной сенситизацией. Если такие события происходят на спинномозговом или сегментарном уровне, то, скорее всего, они связаны с множеством различных нейромедиаторов, высвобождающихся здесь. Механизм высвобождения каждого отдельного нейромедиатора на этом уровне подразумевает пресинаптическую деполяризацию и активацию ПЗКК N- и P/Q-типа (ПЗНК: рис. 10.14 и 10.15), которые зачастую сопряжены с высвобождением глутамата, а также аспартата, субстанции P (SP, substance P), кальцитонин ген-связанного пептида (CGRP, calcitonin gene-related peptide) и других нейромедиаторов (см. рис. 10.2). Если эти события происходят на надсегментарном уровне в таламусе и коре, вероятно, они связаны в большей степени с высвобождением глутамата посредством тех же ПЗКК N- и P/Q-типа (см. рис. 10.14 и 10.15). Суть концепции состоит в том, что низкий уровень высвобождения нейромедиатора не приводит к формированию болевого ответа, поскольку высвобождение нейромедиатора в данном случае является недостаточным для стимуляции постсинаптических рецепторов (см. рис. 10.14, А). В свою очередь нормальный уровень высвобождения вызывает полноценный ноцицептивный болевой ответ и острую боль (см. рис. 10.14, Б). Предполагается, что при центральной сенситизации имеет место чрезмерная непрерывная ноцицептивная активность, в которой нет физиологической необходимости и которая вызывает нейропатическую боль (см. рис. 10.15, А). Блокирование ПЗКК с помощью $\alpha_2\delta$-лигандов, габапентина или прегабалина (рис. 10.16), тормозит высвобождение различных нейромедиаторов в задних рогах спинного мозга (см. рис. 10.2, 10.15, Б, 10.17, А) или в таламусе и коре (см. рис. 10.15, Б и 10.17, Б). Эти лекарственные препараты доказали свою эффективность при лечении различных расстройств, вызывающих нейропатическую боль (см. рис. 10.15, Б). Габапентин и прегабалин (см. рис. 10.16) могут более избирательно связываться с открытоканальной конформацией ПЗКК (рис. 10.18), а значит, могут быть особенно эффективными при блокировании наиболее активных каналов, что называют зависимым от использования ингибированием (см. рис. 10.15, Б, 10.17, 10.18, Б). Подобное молекулярное действие предопределяет большее сродство к центрально сенситизированным ПЗКК, которые активно проводят нервные импульсы в пределах болевого пути. Таким образом, эти лекарственные препараты избирательно действуют на ПЗКК, вызывающие нейропатическую боль, и игнорируют другие ПЗКК, которые не открыты. Следовательно, они не оказывают влияния на нормальную нейротрансмиссию в тех нейронах ЦНС, которые не вовлечены в опосредование патологических болевых состояний.

Лечение боли, в том числе состояний нейропатической боли, может быть менее дорогостоящим, если «заплатить» за него заранее или хотя бы в самом начале. Предполагается, что раннее лечение боли может препятствовать развитию стойких хронических болевых состояний, не давая болевому опыту возможности запечатлеться в ЦНС за счет блокирования центральной сенситизации. Таким образом, механизмы, за счет которых достигается облегчение симптомов хронической нейропатической боли при назначении, например, ИОЗСН или $\alpha_2\delta$-лигандов, могут оказаться теми же механизмами, которые способны предотвращать прогрессирование заболевания в состояния стойкой хронической боли. Подобный подход подразумевает агрессивное лечение болевых симптомов при состояниях, которые теоретически возникают в пределах ЦНС, перехватывая таким образом процесс центральной сенситизации прежде, чем он прочно запечатлеется в поврежденных нейронных контурах. Таким образом, ИОЗСН и/или $\alpha_2\delta$-лиганды можно применять при лечении большой депрессии, тревожного расстройства и фибромиалгии с целью устранения болевых симптомов, что в свою очередь повышает шансы достижения полной симптоматической ремиссии. Возможность предупреждать развитие стойких болевых синдромов или прогрессирующего ухудшения боли — это одна из причин, по которой боль все чаще рассматривают в качестве психиатрического показателя жизнедеятельности, который должен оцениваться специалистами в рутинном порядке при обследовании и лечении пациентов с психическими расстройствами. Необходимы дальнейшие исследования

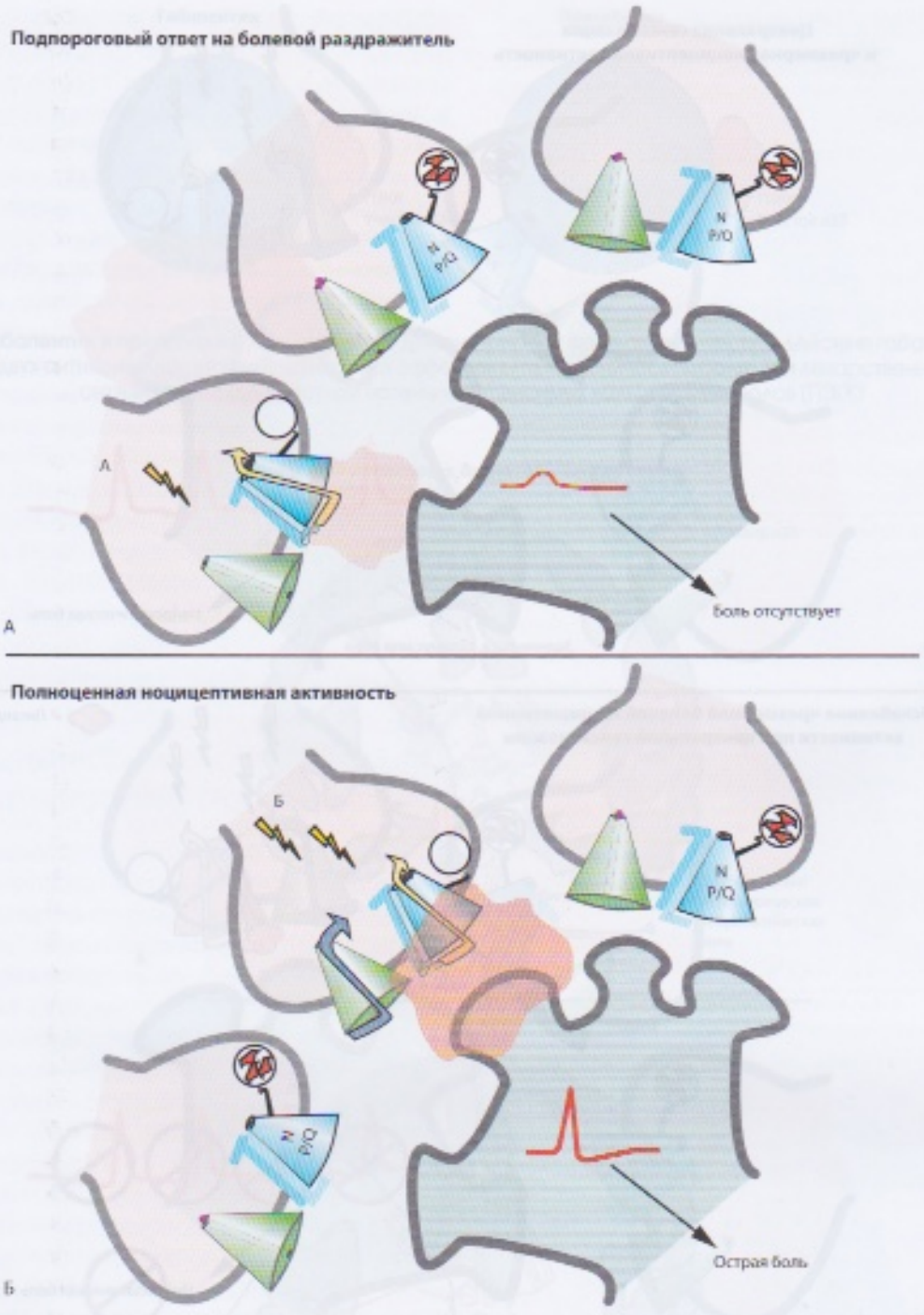


Рис. 10.14. Зависимая от активности ноцицепция в болевых путях, часть 1: острая боль. От уровня ноцицептивной активности нейронов болевых проводящих путей будет зависеть, станет ли индивид испытывать острую боль. Потенциал действия в пресинаптических нейронах вызывает поток ионов натрия, который в свою очередь запускает поток ионов кальция, что в конечном итоге приводит к высвобождению нейромедиатора. (А) В некоторых случаях генерируемый в пресинаптическом нейроне потенциал действия приводит к минимальному уровню высвобождения нейромедиатора; таким образом, постсинаптический нейрон стимулируется недостаточно, и ноцицептивный сигнал не достигает головного мозга (иными словами, боль отсутствует). (Б) В других случаях более мощный потенциал действия в пресинаптическом нейроне может приводить к тому, что потенциал-зависимые кальциевые каналы будут дольше оставаться открытыми, что повлечет за собой более активное высвобождение нейромедиатора и более интенсивную стимуляцию постсинаптического нейрона. В результате ноцицептивный сигнал достигнет головного мозга и возникнет острая боль

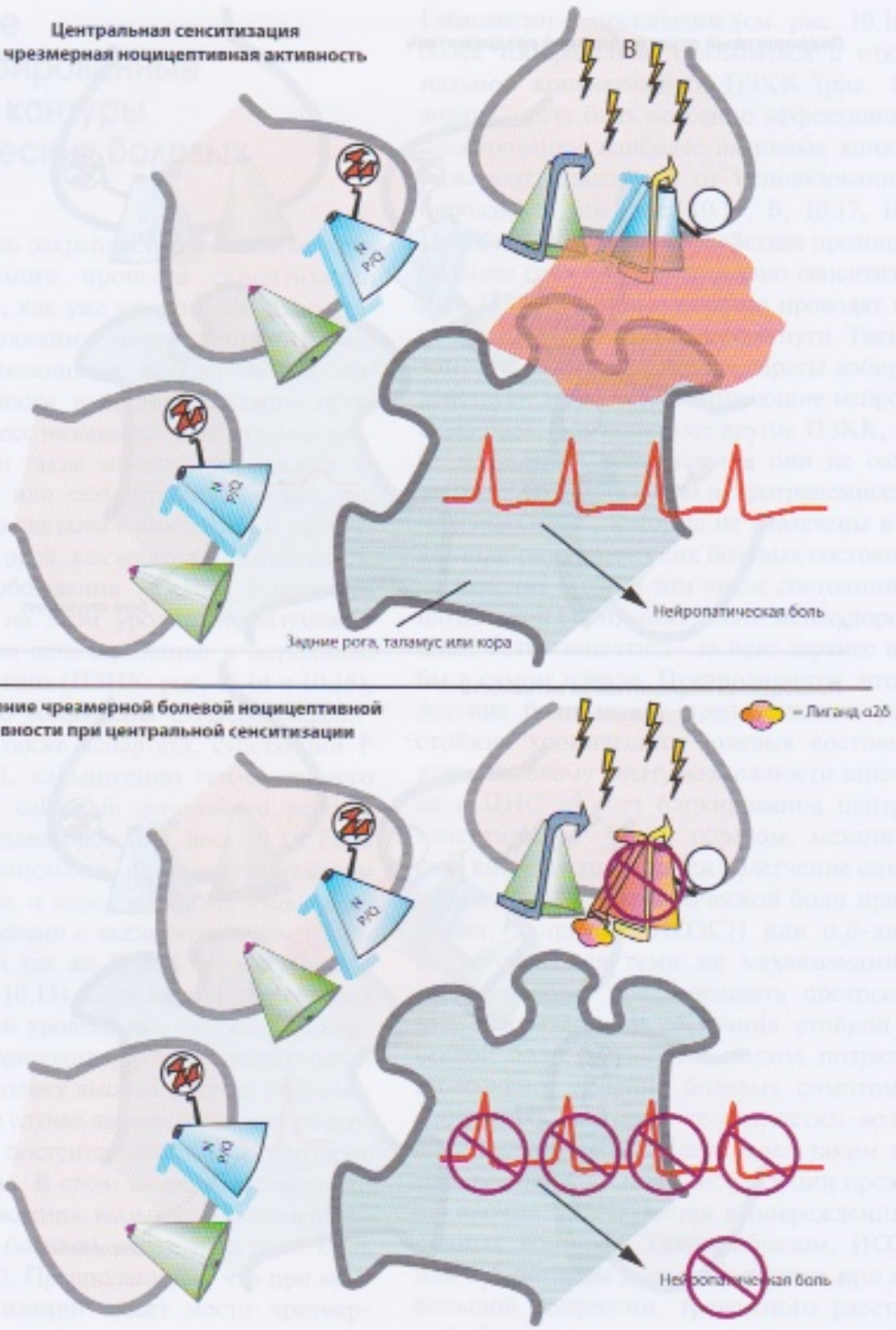


Рис. 10.15. Зависимая от активности ноцицепция в болевых путях, часть 2: нейропатическая боль. (А) Интенсивные и повторяющиеся потенциалы действия могут быть причиной длительного открытия кальциевых каналов, которое может привести к чрезмерному высвобождению нейромедиатора в синаптическую щель и, следовательно, к чрезмерной стимуляции постсинаптических нейронов. В конечном итоге это может вызывать молекулярные, синаптические и структурные изменения, включая спраутинг (разрастание и ветвление аксона. — *Примеч. ред.*), которые теоретически лежат в основе синдромов центральной сенситизации. Иными словами, все это приводит к развитию нейропатической боли. (Б) Лиганды $\alpha_2\delta$, такие как габапентин или прегабалин, связываются с $\alpha_2\delta$-участками потенциал-зависимых кальциевых каналов, изменяя их конформацию, что приводит к уменьшению потока ионов кальция и ослаблению чрезмерной стимуляции постсинаптических рецепторов

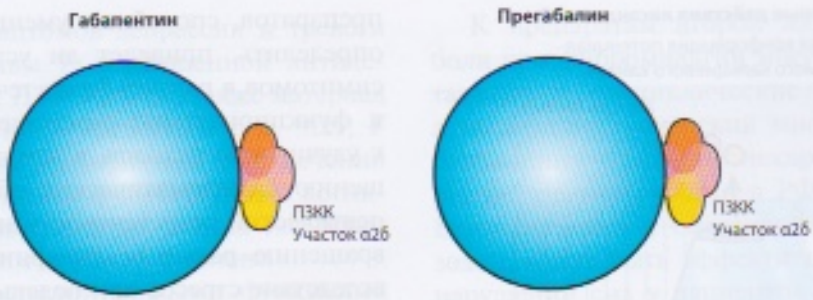


Рис. 10.16. Габапентин и прегабалин. Данные схемы демонстрируют фармакологические действия габапентина и прегабалина — двух антиконвульсантов, которые также эффективны при хронической боли. Эти лекарственные препараты связываются с $\alpha_2\delta$-участком потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПЗКК)

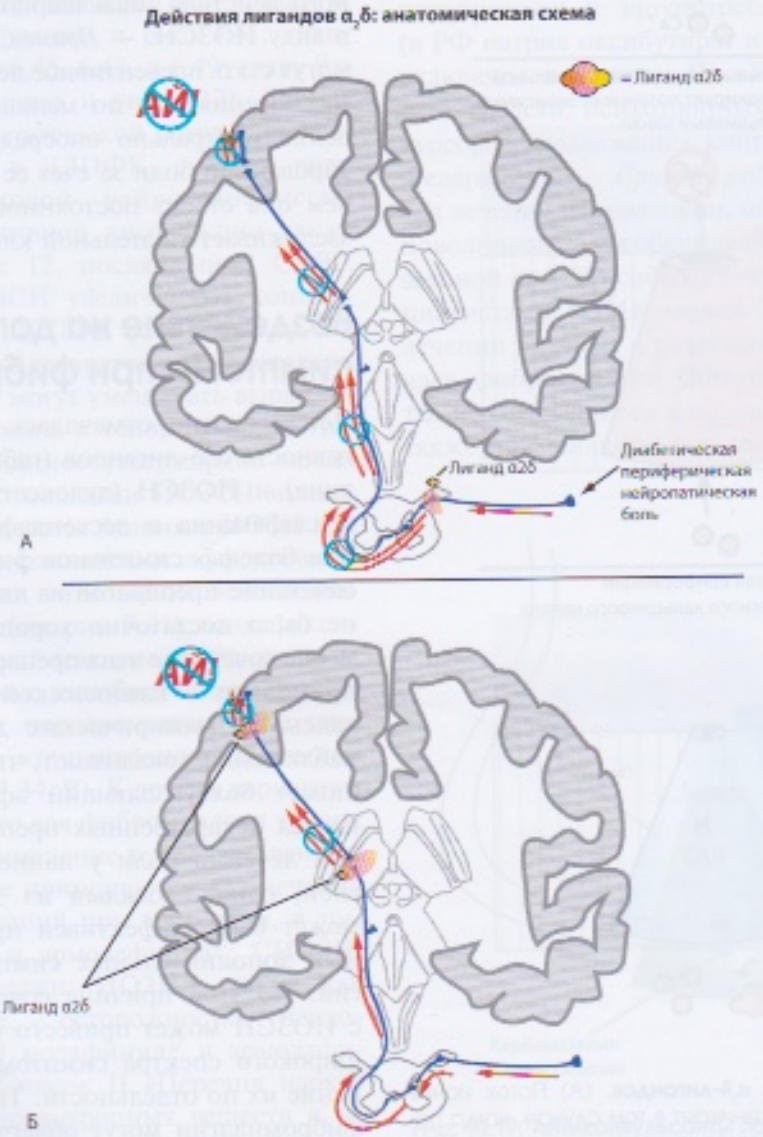


Рис. 10.17. Анатомическая схема, демонстрирующая действие $\alpha_2\delta$-лигандов. (А) Лиганды $\alpha_2\delta$ способны облегчать хроническую боль, связанную с сенситизацией на уровне задних рогов спинного мозга. Как показано на данном рисунке, $\alpha_2\delta$-лиганды могут связываться с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами задних рогов, что уменьшает избыточность нейротрансмиссии и тем самым облегчает боль. (Б) Лиганды $\alpha_2\delta$ также могут облегчать хроническую боль, связанную с сенситизацией на уровне таламуса или коры. Как показано на данном рисунке, $\alpha_2\delta$-лиганды могут связываться с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами в таламусе или коре, что уменьшает избыточность нейротрансмиссии и облегчает боль

Рис. 10.18. Связывание $\alpha_2\delta$-лигандов. (А) Поток ионов кальция внутрь клетки возникает в том случае, когда потенциал-зависимые кальциевые каналы находятся в открытоканальной конформации. (Б) $\alpha_2\delta$-лиганды габапентин и прегабалин имеют наибольшую аффинность связывания именно с открытоканальной конформацией, а значит, блокируют наиболее активные каналы. (В) Когда потенциал-зависимые кальциевые каналы закрыты, $\alpha_2\delta$-лиганды не связываются с ними и, следовательно, не нарушают нормальную нейротрансмиссию

препаратов, способных уменьшать боль, чтобы определить, приведет ли устранение болевых симптомов в ранних фазах течения психических и функциональных соматических заболеваний к улучшению исходов, в том числе к предотвращению симптоматических обострений и терапевтической резистентности или даже к предотвращению развития атрофии головного мозга вследствие стресса при болевых состояниях (см. рис. 10.10) и атрофии гиппокампа вследствие стресса при тревожных и аффективных расстройствах (см. рис. 6.39). Пожалуй, самыми многообещающими терапевтическими возможностями ингибиторов обратного захвата двойного действия (dual reuptake inhibitors, имеются в виду ИОЗСН. — *Примеч. ред.*) и $\alpha_2\delta$-лигандов могут стать превентивное лечение боли до ее возникновения или по меньшей мере предупреждение центрально опосредованной и сенситизированной боли за счет ее прерывания, прежде чем она станет постоянной. Подобный подход заслуживает тщательной клинической оценки.

Воздействие на дополнительные симптомы при фибромиалгии

Неоднократно отмечалась доказанная эффективность $\alpha_2\delta$-лигандов (габапентина и прегабалина) и ИОЗСН (дулоксетина, милнаципрана, венлафаксина и десвенлафаксина[F]) при лечении болевых симптомов фибромиалгии, однако сочетание препаратов из двух этих классов еще не было достаточно хорошо изучено. Тем не менее сочетание этих препаратов довольно часто применяют в клинической практике, основываясь на эмпирических данных. Отдельные наблюдения показывают, что их сочетание усиливает болеутоляющий эффект. Оба данных класса лекарственных препаратов эффективны при лечении боли у пациентов с фибромиалгией, однако каждый из этих классов также может быть эффективен при лечении различных дополнительных симптомов фибромиалгии. По этой причине сочетание $\alpha_2\delta$-лигандов с ИОЗСН может привести к облегчению более широкого спектра симптомов, нежели применение их по отдельности. Так, $\alpha_2\delta$-лиганды при фибромиалгии могут облегчить симптомы тревоги (см. обсуждение применения $\alpha_2\delta$-лигандов при тревоге в главе 9, проиллюстрировано на рис. 9.25, В и 9.26, В), а также нарушения медленноволнового сна (нарушения сна и их лечение более подробно обсуждаются в главе 11). ИОЗСН при фибромиалгии могут уменьшать

выраженность симптомов депрессии и тревоги (см. материал главы 7, посвященной антидепрессантам, и рис. 7.30–7.34; см. также материал главы 9, посвященной тревоге, и рис. 9.25, Г и 9.26, Г), а также применяться при лечении усталости и связанных с фибромиалгией когнитивных симптомов, которые иногда называют фибромиалгическим туманом в голове.

Проблемы с исполнительными функциями при самых разнообразных клинических состояниях связаны, как правило, с неэффективной обработкой информации в дорсолатеральной префронтальная коре (ДЛПФК), где важную роль в регуляции нейронных контуров играет дофаминовая нейротрансмиссия (см. главу 4, посвященную шизофрении и рис. 4.41; главу 6 о депрессии и рис. 6.45, 6.48, и 6.49; главу 9 о тревожных расстройствах и рис. 9.17). Данная концепция дофаминергической регуляции когнитивных функций в ДЛПФК, а также роли усиления дофаминовой нейротрансмиссии в коррекции когнитивной дисфункции также обсуждается в главе 12, посвященной СДВГ. Как известно, ИОЗСН увеличивают концентрацию дофамина в ДЛПФК (см. рис. 7.34, В). В связи с этим данные лекарственные препараты потенциально также могут уменьшать выраженность симптомов тумана в голове у пациентов с фибромиалгией. Данное утверждение может быть применимо в отношении ИОЗСН милнаципрана, который является мощным ИОЗН при применении любых клинически эффективных доз (см. рис. 7.32), или в отношении более высоких доз дулоксетина (см. рис. 7.31), венлафаксина и десвенлафаксина® (см. рис. 7.30), которые оказывают выраженное ингибирующее действие на обратный захват норадреналина и за счет этого увеличивают концентрацию дофамина в ДЛПФК (см. рис. 7.34, В). К другим вариантам лечения характерного для фибромиалгии тумана в голове относят применение тех лекарственных препаратов, которые применяются для лечения когнитивных нарушений при депрессии, в том числе модафинил® и армодафинил®; СИОЗН, например, атомоксетин; ИОЗНД, такие как бупропион; а также, с осторожностью, психостимуляторы (в РФ модафинил® и армодафинил® включены в Список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». — *Примеч. ред.*). ИОЗСН, которые иногда аугментируют модафинилом®, психостимуляторами или бупропионом, могут быть также эффективными при лечении симптомов физической и психической усталости у пациентов с фибромиалгией.

К препаратам второй линии для лечения боли при фибромиалгии могут относиться миртазапин и трициклические антидепрессанты, а также трициклический миорелаксант циклобензаприн® (данный лекарственный препарат не зарегистрирован в РФ. — *Примеч. ред.*). Бензодиазепины, снотворные средства и тразодон, могут быть эффективными при лечении нарушений сна у пациентов с фибромиалгией. Накапливаются также доказательства эффективности γ-оксибутирата [γ-оксимасляная кислота (ГОМК) или натрия оксибутират] при фибромиалгии (применять следует с предельной осторожностью в связи с возможностью незаконной перепродажи и злоупотребления препаратом) (в РФ натрия оксибутират и другие соли ГОМК включены в Список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». — *Примеч. ред.*). ГОМК одобрена для лечения нарколепсии, она улучшает медленноволновой сон и обсуждается в главе 11, посвященной сну. В особых случаях назначение специалистами ГОМК может быть оправдано при лечении тяжелых и резистентных к терапии случаев фибромиалгии. Многие антиконвульсанты, не относящиеся к $\alpha_2\delta$-лигандам (рис. 10.19), также применяются в качестве препаратов вто-

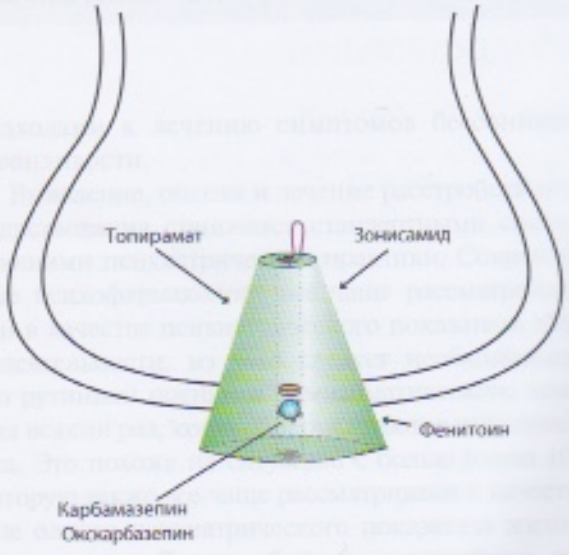


Рис. 10.19. Антиконвульсанты при лечении хронической боли. Множество антиконвульсантов, не относящихся к классу $\alpha_2\delta$-лигандов, также применяются в качестве препаратов второй линии при хронических нейропатических болевых состояниях, в том числе при фибромиалгии. Считается, что эти препараты способны воздействовать на потенциал-зависимые натриевые каналы, а не на кальциевые. Таким образом, механизм их действия отличается от такового у $\alpha_2\delta$-лигандов

рой линии для лечения состояний хронической нейропатической боли, включая фибромиалгию. Механизм действия этих лекарственных препаратов отличается от такового у $\alpha_2\delta$-лигандов, поскольку не относящиеся к $\alpha_2\delta$-лигандам антиконвульсанты воздействуют на ПЗНК, а не на ПЗКК (см. рис. 10.19). Поэтому они могут быть эффективными в тех случаях, когда терапевтический ответ на $\alpha_2\delta$-лиганды оказался недостаточным. К дополнительным препаратам и экспериментальным методам лечения различных хронических болевых синдромов относятся инъекции ботулотоксина, каннабиноиды, антагонисты NMDA-рецепторов, а также различные новые антиконвульсанты.

Заключение

В этой главе было дано определение боли, а также описано, каким образом нейрональная ноцицептивная активность в проводящих путях, ведущих сначала к спинному, а затем к головному мозгу, обеспечивает восприятие боли. Подробно обсуждались нейропатическая боль (в том числе ее периферические и центральные механизмы) и концепция центральной сенситизации. Была раскрыта ключевая роль нисходящих тормозных путей в снижении активности ноцицептивных нейронов за счет высвобождения серотонина и норадреналина. Данная физиологическая закономерность лежит в основе применения ИОЗСН в качестве препаратов, ослабляющих восприятие боли при различных клинических состояниях (большая депрессия, фибромиалгия, диабетическая периферическая нейропатическая боль, поясничная боль, остеоартрит и другие). Также обсуждалась важная роль ПЗКК, которые являются мишенью для $\alpha_2\delta$-лигандов. Последние применяются также в качестве препаратов, ослабляющих восприятие боли при диабетической периферической нейропатической боли, фибромиалгии, болевых симптомах депрессии и тревожных расстройств, опоясывающем лишае и других нейропатических болевых состояниях. Наконец был представлен целый спектр клинических состояний, от аффективных расстройств до хронических нейропатических болевых расстройств, особый акцент был сделан на фибромиалгии и развивающихся методах ее психофармакологического лечения.

Глава 11

Расстройства сна и бодрствования и их лечение

Нейробиология сна и бодрствования 488
Спектр активации 488
Переключатель сна и бодрствования 489
Гистамин 493

Бессонница и снотворные препараты 497
Что такое бессонница? 497
Хроническое лечение хронической бессонницы? 497
Бензодиазепиновые препараты в качестве снотворных средств 500
Позитивные аллостерические модуляторы $ГАМК_А$-рецепторов в качестве снотворных препаратов 500
Бессонница, возникающая при различных психических расстройствах, и позитивные аллостерические модуляторы $ГАМК_А$-рецепторов 503
Мелатонинергические снотворные препараты 504
Серотонинергические снотворные препараты 505
Антагонисты гистаминовых H_1-рецепторов в качестве снотворных препаратов 505
Агонисты дофамина и $\alpha_2\delta$-лиганды при бессоннице, связанной с синдромом беспокойных ног 507
Поведенческие аспекты лечения бессонницы 507
Усиление медленноволнового сна? 507
Антагонисты орексиновых рецепторов в качестве новых снотворных препаратов 509

Чрезмерная дневная сонливость (гиперсомния) и препараты, стимулирующие бодрствование 512
Что такое сонливость? 512
Что происходит при сонливости? 513
Механизм действия препаратов, стимулирующих бодрствование 513

Заключение 517

В данной главе представлен краткий обзор психофармакологии расстройств сна и бодрствования. Здесь будут обсуждаться симптомы, диагностические критерии и лечение расстройств, вызывающих бессонницу, чрезмерную дневную сонливость либо оба этих состояния. Клинические описания и диагностические критерии расстройств сна в данной главе будут представлены кратко. За этой информацией читателю следует обратиться к соответствующим справочным источникам. В ходе обсуждения будет сделан акцент на связях между различными нейронными контурами головного мозга с их нейромедиаторами и расстройствами, которые вызывают бессонницу или сонливость. Цель данной главы — ознакомление читателя с представлениями о клинических и биологических аспектах сна и бодрствования. Читатель узнает о том, как при различных состояниях могут изменяться сон и бодрствование, а также познакомится с новыми и разрабатываемыми подходами к лечению симптомов бессонницы и сонливости.

Выявление, оценка и лечение расстройств сна/бодрствования становятся стандартными составляющими психиатрической практики. Современные психофармакологи все чаще рассматривают сон в качестве психиатрического показателя жизнедеятельности, из чего следует необходимость его рутинной оценки и симптоматического лечения всякий раз, когда обнаруживаются нарушения сна. Это похоже на ситуацию с болью (глава 10), которую также все чаще рассматривают в качестве еще одного психиатрического показателя жизнедеятельности. Таким образом, расстройства сна (и боль) настолько важны, столь распространены, и представлены среди такого большого количества психических расстройств, что устранение этих симптомов, независимо от того, какое именно психическое расстройство имеет место, все чаще признается необходимым для достижения пациентом полной симптоматической ремиссии.

Многие обсуждаемые в этой главе подходы к лечению описывались в предыдущих главах. Для получения подробной информации о механизмах лечения бессонницы, которые также используются при лечении депрессии, читателю следует обратиться к главе 7. Для получения подробной информации о механизмах, лежащих в основе лечения бессонницы бензодиазепинами, которые аналогичны механизмам, лежащим в основе назначении бензодиазепинов в качестве анксиолитиков, читателю следует обратиться к главе 9. Для получения информации о различных подходах к лечению гиперсомний, особенно о назначении психостимуляторов, читателю следует обратиться к главе 12 о СДВГ, а также к главе 14 о злоупотреблении психоактивными веществами, которая тоже затрагивает вопросы применения психостимуляторов и злоупотребления ими. Обсуждение в данной главе ведется на концептуальном, а не на практическом уровне. Чтобы получить подробную информацию о дозах, побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях, а также о других вопросах, связанных с применением этих препаратов в клинической практике, читателю следует обратиться к лекарственным справочникам (таким как *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*).

Нейробиология сна и бодрствования

Спектр активации

Подход многих экспертов к бессоннице и сонливости состоит в выделении отдельных *расстройств*, которые вызывают данные состояния. Однако для многих прагматичных психофармакологов бессонница или чрезмерная дневная сонливость являются важными *симптомами*, встречающимися при множестве состояний и располагающимися в пределах спектра, от недостаточной до чрезмерной активации (рис. 11.1). Согласно данному представлению, находящийся в сознании, бодрый, креативный и способный решать проблемы человек обладает нормальным балансом между слишком сильной и слишком слабой активацией (исходные параметры функционирования головного мозга обозначены серым цветом в средней части спектра на рис. 11.1). Когда активация возрастает выше нормального уровня в дневное время, развивается гипервигильность (см. рис. 11.1); если же такое усиление активации происходит ночью, возникает бессонница (см. рис. 11.1; а также чрезмерная активация обозначенного красным цветом головного мозга, в правой части спектра на рис. 11.2). Если смотреть на бессонницу с терапевтической перспективы, ее можно представить как расстройство чрезмерной ночной активации. При этом снотворные препараты переводят пациента от состояния чрезмерной активации к состоянию сна (см. рис. 11.2).

С другой стороны, по мере снижения активации симптомы нарастают от простой невнимательности до более серьезных форм когнитивных нарушений, до тех пор, пока у пациента не разовьется чрезмерная дневная сонливость с приступами сна (рис. 11.1; а также гипоактивация обозначенного голубым цветом головного мозга, в левой части спектра на рис. 11.3). Если смотреть на данную проблему с терапевтической перспективы, сонливость можно представить как расстройство недостаточной дневной активации. При этом лекарственные препараты, способствующие поддержанию бодрствования, переводят пациента от состояния слишком слабой активации к состоянию бодрствования и бдительности (рис. 11.3).

На рис. 11.1 отмечается, что когнитивные нарушения являются результатом как слишком слабой, так и слишком сильной активации, поскольку корковые пирамидные нейроны должны быть оптимально настроены: слишком высокая активность делает их рассогласованными в той же степени, что и слишком низкая. На рис. 11.1–11.3 также отмечено, что спектр активации связан с пятью нейромедиаторами, показанными на изображениях головного мозга, представленных на этих рисунках (то есть гистамин, дофамин, норадреналин, серотонин и ацетилхолин). Иногда эту группу нейронных контуров называют восходящей ретикулярной активирующей системой, поскольку совместная работа этих нейронных контуров регулирует активацию. Эта же восходящая нейротрансмиттерная система блокируется на нескольких участках многими лекарственными препаратами, вызывающими седацию. Действия седативных препаратов на эти нейромедиаторы были рассмотрены в главе 5 об антипсихотиках и проиллюстрированы на рис. 5.38. На рис. 11.1 также продемонстрировано, что чрезмерная активация может расширить имеющуюся бессонницу до паники и галлюцинаций, вплоть до развернутого психоза (крайняя правая сторона спектра).

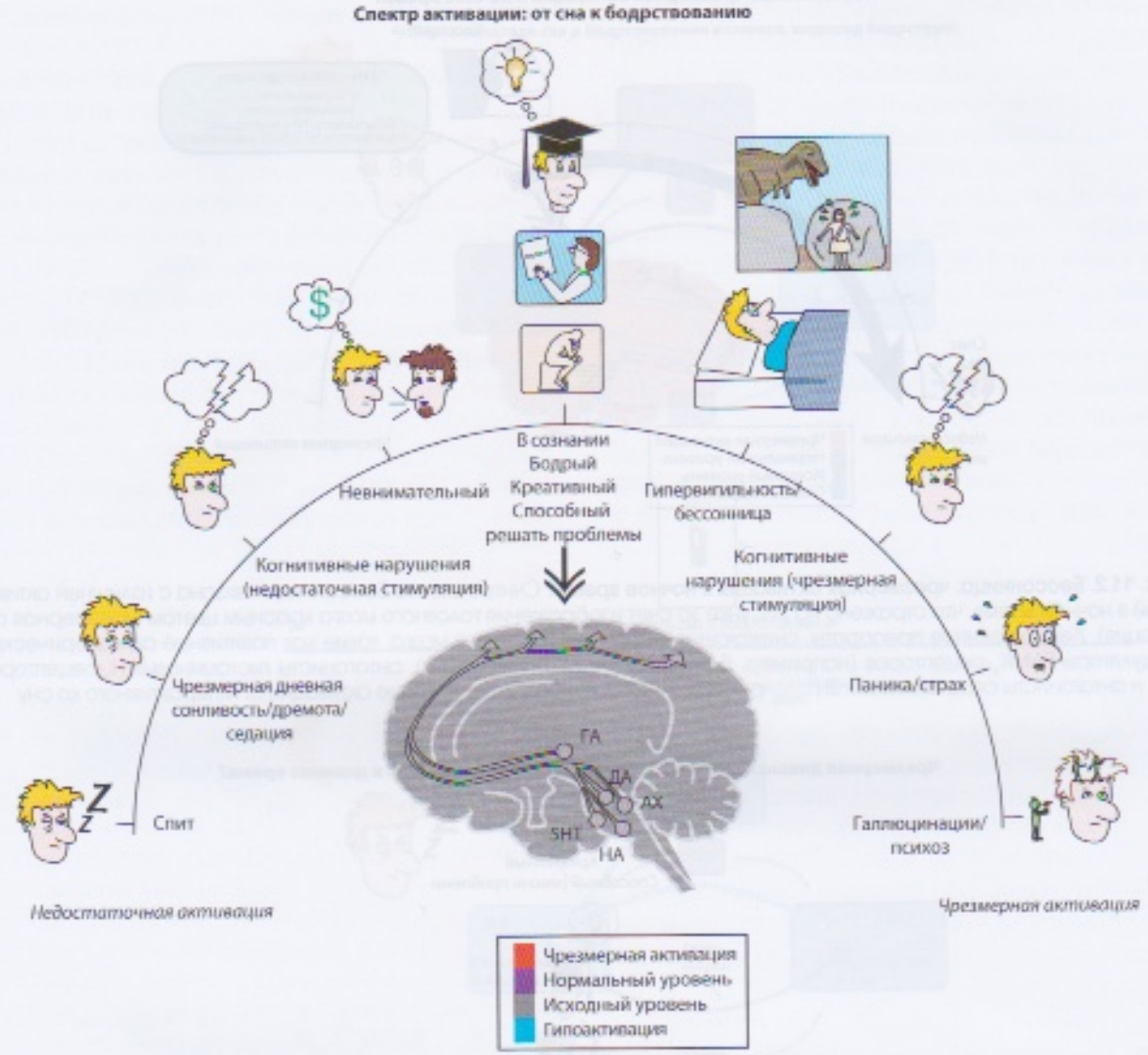


Рис. 11.1. Спектр активации: от сна к бодрствованию. Охарактеризовать состояние активации намного сложнее, чем просто констатировать, что человек спит или бодрствует. Активация в этом смысле скорее похожа на регулятор яркости света лампы — в пределах единого спектра существует множество состояний. То, в какой точке спектра будет находиться индивид, в значительной степени зависит от пяти ключевых нейромедиаторов: гистамина (ГА), дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (5НТ) и ацетилхолина (АХ). В случае правильного баланса между слишком сильной и слишком слабой активацией [головной мозг обозначен серым (исходным) цветом], человек находится в сознании, бодр и способен хорошо функционировать. Если стрелка весов отклоняется вправо, отмечается чрезмерная активация, что может приводить к гипервигильности и, следовательно, к бессоннице ночью. Если активация будет усиливаться и дальше, это может привести к развитию когнитивных нарушений, паники и в крайних случаях даже галлюцинаций. В то же время, если активация недостаточна, могут отмечаться невнимательность, когнитивные нарушения, сонливость и в конечном итоге сон

Переключатель сна и бодрствования

Выше был рассмотрен вопрос о том, каким образом восходящие от ствола головного мозга нейротрансмиттерные системы осуществляют плавную регуляцию корковой системы активации, подобно реостату в системе освещения или регулятору громкости в радио. Существует и другой набор нейронных контуров в гипоталамусе, который регулирует сон и бодрствование прерывисто, подобно кнопке включения и выключения. Неудивительно, что эту систему нейронных контуров называют *переключателем сна и бодрствования* (рис. 11.4). Кнопка включения известна как *стимулятор бодрствования*, который локализован в туберомаммиллярном ядре гипоталамуса (см. рис. 11.4, А). Кнопка выклю-

Рис. 11.2. Бессонница: чрезмерная активация в ночное время? Считается, что бессонница связана с излишней активацией в ночное время, что отражено на рисунке за счет изображения головного мозга красным цветом (чрезмерная активация). Лекарственные препараты, снижающие активацию головного мозга, такие как позитивные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$-рецепторов (например, бензодиазепины, Z-препараты), антагонисты гистаминовых H_1-рецепторов и антагонисты серотониновых $5HT_{2A/2C}$-рецепторов, могут сместить состояние активации от гиперактивного ко сну

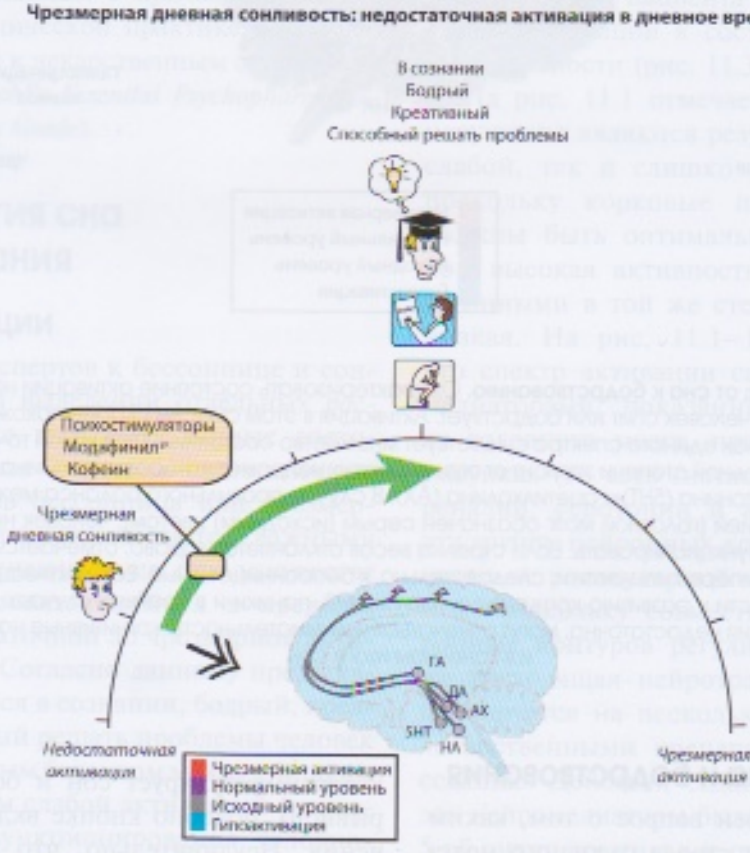


Рис. 11.3. Чрезмерная дневная сонливость: недостаточная активация в дневное время. Считается, что сонливость связана с недостаточной активацией в дневное время, что отражено на рисунке за счет изображения головного мозга голубым цветом (гипоактивация). Лекарственные препараты, повышающие активацию головного мозга, такие как психостимуляторы, модафинил® и кофеин, могут сместить состояние активации от гипоактивного к бодрствующему

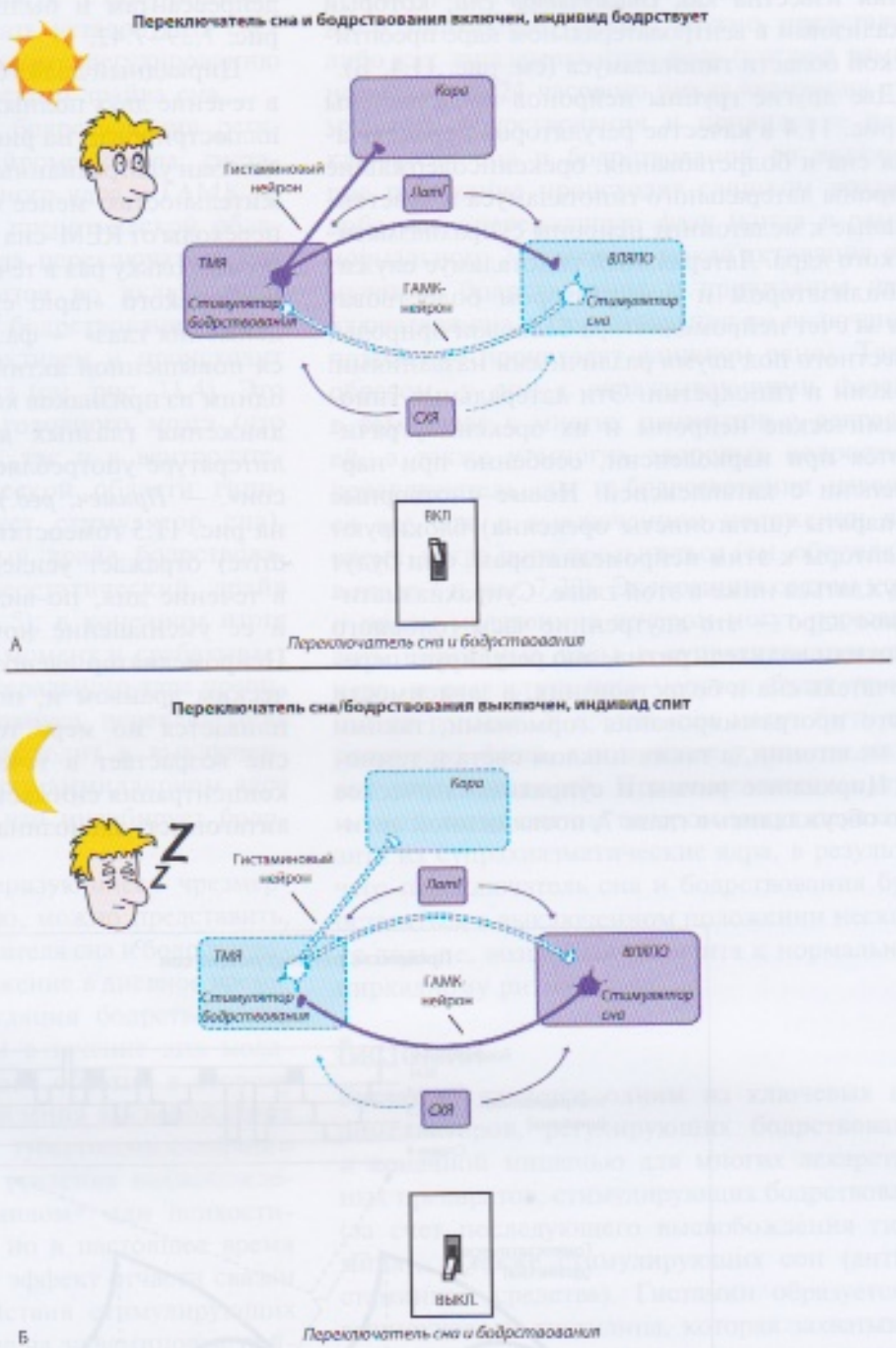


Рис. 11.4. Переключатель сна и бодрствования. Гипоталамус является ключевым центром контроля сна и бодрствования, а специфическая система нейронных контуров, регулирующая сон и бодрствование (речь идет о том, приведен ли регулятор яркости света лампы в крайнее левое положение, соответствующее сну, или же он находится в одном из множества возможных положений, соответствующих бодрствованию), носит название переключателя сна и бодрствования. Кнопка выключения, или стимулятор сна, локализована в вентролатеральном ядре преоптической области (ВЛПО) гипоталамуса. Кнопка включения, или стимулятор бодрствования, располагается в туберомаммиллярном ядре (ТМЯ) гипоталамуса. Переключатель сна и бодрствования регулируется двумя ключевыми нейромедиаторами: гистамином в туберомаммиллярном ядре и γ-аминомасляной кислотой (ГАМК) в вентролатеральном ядре преоптической области. (А) Если туберомаммиллярное ядро активно, в коре и в вентролатеральном ядре преоптической области высвобождается гистамин, стимулятор бодрствования включен, а стимулятор сна ингибирован. (Б) Если активно вентролатеральное ядро преоптической области, а в туберомаммиллярном ядре высвобождается ГАМК, включен стимулятор сна, в то время как стимулятор бодрствования ингибирован. Переключатель сна и бодрствования также регулируется орексиновыми/гипокретиновыми нейронами латерального гипоталамуса (ЛатГ), которые стабилизируют бодрствование, и супрахиазматическим ядром (СХЯ) гипоталамуса, которое является внутренними часами организма и регулирует переключатель сна и бодрствования в зависимости от программирования мелатонином, светом и активностью

чения известна как *стимулятор сна*, который локализован в вентролатеральном ядре преоптической области гипоталамуса (см. рис. 11.4, Б).

Две другие группы нейронов представлены на рис. 11.4 в качестве регуляторов переключателя сна и бодрствования: орексинсодержащие нейроны латерального гипоталамуса и чувствительные к мелатонину нейроны супрахиазматического ядра. Латеральный гипоталамус служит стабилизатором и стимулятором бодрствования за счет нейромедиатора белковой природы, известного под двумя различными названиями: орексин и гипокретин. Эти латеральные гипоталамические нейроны и их орексин утрачиваются при нарколепсии, особенно при нарколепсии с катаплексией. Новые спотворные препараты (антагонисты орексина) блокируют рецепторы к этим нейромедиаторам, они будут обсуждаться ниже в этой главе. Супрахиазматическое ядро — это внутренние часы головного мозга или водитель ритма, оно регулирует переключатель сна и бодрствования, в зависимости от его программирования гормонами, такими как мелатонин, а также циклом света и темноты. Циркадные ритмы и супрахиазматическое ядро обсуждались в главе 7, посвященной антидепрессантам и были проиллюстрированы на рис. 7.39–7.42.

Циркадный драйв бодрствования (wake drive) в течение двух полных 24-часовых циклов проиллюстрирован на рис. 11.5. Также на рис. 11.5 показан ультрадианный цикл сна (цикл продолжительностью менее суток, демонстрирующий переходы от REM-сна к медленноволновому сну по нескольку раз в течение ночи) (REM-сон, от английского «rapid eye movement», «быстрые движения глаз» — фаза сна, характеризующаяся повышенной активностью головного мозга, одним из признаков которой являются быстрые движения глазных яблок; в русскоязычной литературе употребляется также термин «БДГ-сон». — *Примеч. ред.*). Также представленный на рис. 11.5 гомеостатический драйв сна (sleep drive) отражает усиление потребности во сне в течение дня, по-видимому, из-за усталости, и ее уменьшение ночью в процессе отдыха. Нейромедиатор аденозин связан с гомеостатическим драйвом и, по всей видимости, накапливается по мере того, как потребность во сне возрастает в течение дня, ночью же его концентрация снижается. Кофеин известен как антагонист аденозина, и это может отчасти

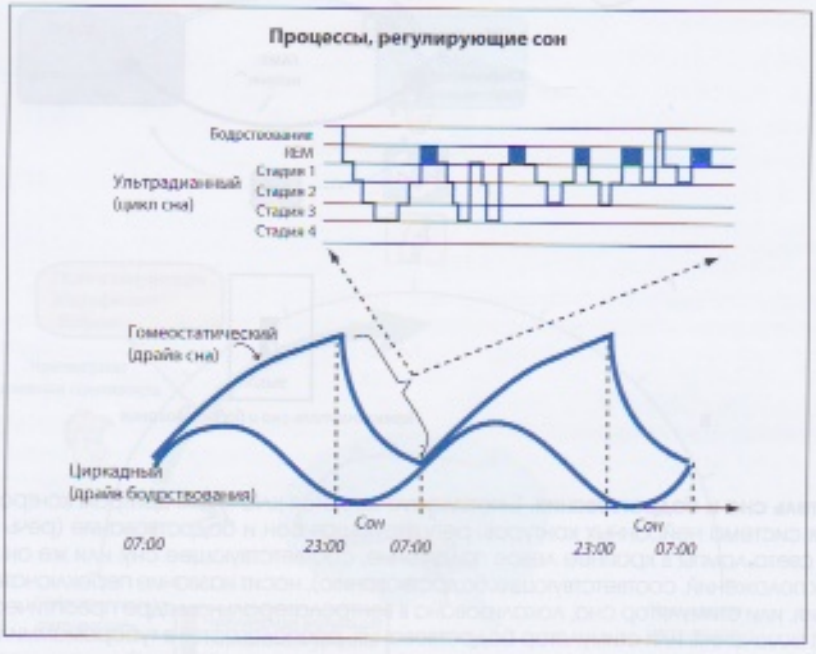


Рис. 11.5. Процессы, регулирующие сон. На данном рисунке представлены некоторые процессы, регулирующие сон и бодрствование. Циркадный драйв бодрствования (wake drive) — результат внешней стимуляции (светом, мелатонином, активностью) супрахиазматического ядра. Гомеостатический драйв сна (sleep drive) усиливается в период бодрствования и ослабляется во время сна. В течение дня циркадный драйв бодрствования ослабляется, а гомеостатический драйв сна усиливается; в результате достигается переломный момент, срабатывает стимулятор сна вентролатерального ядра преоптической области гипоталамуса, и в туберомаммиллярном ядре высвобождается γ-аминомасляная кислота, что ингибирует бодрствование. Сам по себе сон состоит из нескольких фаз, которые циклически повторяются; этот процесс известен как ультрадианный цикл; он изображен в верхней части данного рисунка

объяснять его способность стимулировать бодрствование и уменьшать усталость за счет противодействия эндогенному регулированию аденозином гомеостатического драйва сна.

Переключатель сна и бодрствования регулирует два ключевых нейромедиатора: гистамин из туберомаммиллярного ядра и ГАМК из вентролатерального ядра преоптической области. Таким образом, когда переключатель сна и бодрствования находится во включенном положении, стимулятор бодрствования туберомаммиллярного ядра активен и происходит высвобождение гистамина (см. рис. 11.4). Это происходит как в коре головного мозга (что способствует активации), так и в вентролатеральном ядре преоптической области гипоталамуса (что ингибирует стимулятор сна). В течение дня циркадный драйв бодрствования ослабевает, а гомеостатический драйв сна усиливается (рис. 11.5); в конечном итоге достигается переломный момент и срабатывает стимулятор сна вентролатерального ядра преоптической области гипоталамуса, переключатель сна и бодрствования переходит в выключенное положение, и в туберомаммиллярном ядре высвобождается ГАМК, что ингибирует бодрствование (см. рис. 11.4).

Расстройства, характеризующиеся чрезмерной дневной сонливостью, можно представить, как приведение переключателя сна и бодрствования в выключенное положение в дневное время. Медикаментозная стимуляция бодрствования, например, принимаемым в течение дня модафинилом®, смещает баланс обратно в сторону бодрствования за счет усиления высвобождения гистамина из нейронов туберомаммиллярного ядра. Точный механизм усиления высвобождения гистамина модафинилом® или психостимуляторами неизвестен, но в настоящее время предполагается, что этот эффект отчасти связан с последствиями воздействия стимулирующих бодрствование препаратов на дофаминовые нейроны, в частности с блокированием дофаминовых транспортёров.

В то же время расстройства, характеризующиеся бессонницей, можно представить, как приведение переключателя сна и бодрствования во включенное положение в ночное время. Бессонницу можно лечить либо препаратами, усиливающими действия ГАМК, таким образом ингибируя стимулятор бодрствования, либо препаратами, блокирующими действие гистамина, который высвобождается стимулятором бодрствования и воздействует на постсинаптические H_1-рецепторы.

Расстройства, характеризующиеся нарушением циркадного ритма, можно представить либо как запаздывающую фазу (когда в рамках нормального 24-часового цикла активация стимулятора бодрствования и привидение переключателя сна и бодрствования во включенное положение происходят слишком поздно), либо как опережающую фазу (когда в рамках нормального 24-часового цикла активация стимулятора бодрствования и привидение переключателя сна и бодрствования во включенное положение происходят слишком рано). Таким образом, у лиц с запаздывающими фазами, в том числе у многих пациентов с депрессией, а также у многих здоровых подростков, переключатель сна и бодрствования находится все еще в выключенном положении в то время, когда пора просыпаться (см. обсуждение в главе 7 и рис. 7.39). Экспозиция светом утром и прием мелатонина вечером могут перезагрузить циркадные часы в супрахиазматическом ядре, в результате чего человек будет просыпаться раньше. У других лиц могут быть опережающие фазы, в том числе у многих здоровых пожилых людей. Прием мелатонина утром и экспозиция светом вечером могут перезагрузить их супрахиазматические ядра, в результате чего переключатель сна и бодрствования будет оставаться в выключенном положении несколько дольше, возвращая пациента к нормальному циркадному ритму.

Гистамин

Гистамин является одним из ключевых нейромедиаторов, регулирующих бодрствование, и конечной мишенью для многих лекарственных препаратов, стимулирующих бодрствование (за счет последующего высвобождения гистамина), а также стимулирующих сон (антигистаминные средства). Гистамин образуется из аминокислоты гистидина, которая захватывается гистаминовыми нейронами и превращается в гистамин за счет действия фермента гистидиндекарбоксилазы (рис. 11.6). Действие гистамина прекращают два действующих по очереди фермента: гистамин-N-метилтрансфераза, которая превращает гистамин в N-метилгистамин, и МАО-В, которая превращает N-метилгистамин в N-метилимидазолуксусную кислоту, являющуюся неактивным соединением (рис. 11.7). За пределами головного мозга действие гистамина также могут прекращать другие ферменты, такие как диаминоксидаза. Следует обратить внимание на то, что насос обратного захвата

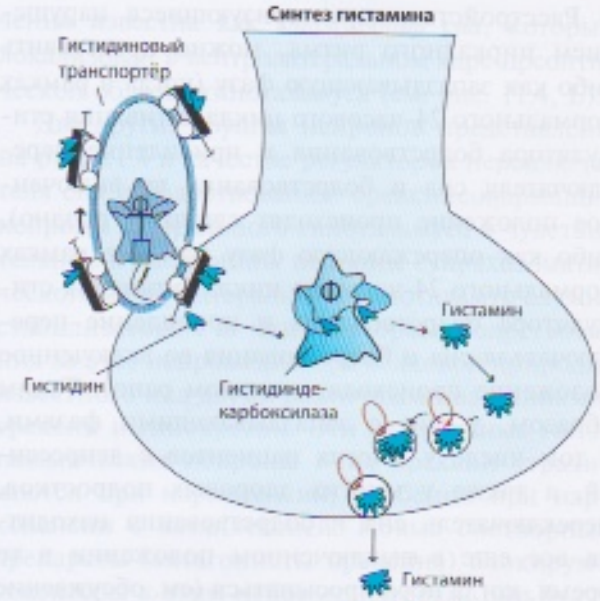


Рис. 11.6. Синтез гистамина. Гистидин, предшественник гистамина, захватывается гистидиновыми транспортёрами в гистаминовые нервные окончания и превращается в гистамин за счет действия фермента гистидиндекарбоксилазы. После синтеза гистамин упаковывается в синаптические пузырьки и хранится в них до момента высвобождения в синапс в ходе нейротрансмиссии

Рис. 11.7. Прекращение действия гистамина. Внутри клетки гистамин может быть разрушен двумя ферментами. Гистамин-N-метилтрансфераза превращает гистамин в N-метилгистамин, который затем за счет действия моноаминоксидазы В (МАО-В) превращается в N-метилимидазолуксусную кислоту, являющуюся неактивным соединением

гистамина не обнаружен. Таким образом, гистамин, по-видимому, способен диффундировать на значительное расстояние от синапса, подобно дофамину в префронтальной коре.

Существует множество гистаминовых рецепторов (рис. 11.8–11.11). Наиболее известен постсинаптический гистаминовый рецептор 1-го типа (H_1) (рис. 11.9, А), поскольку он является мишенью антигистаминных препаратов (то есть антагонистов H_1-рецепторов) (рис. 11.9, Б). Когда сам гистамин воздействует на H_1-рецепторы, он активирует систему вторичных мессенджеров, связанных с G-белком, которая в свою очередь активирует фосфатидилинозитол и транскрипционный фактор cFOS, что приводит человека в состояние бодрствования, нормальной активности, а также оказывает прокогнитивное действие (см. рис. 11.9, А). Когда H_1-рецепторы в головном мозге блокируются, связанные со стимуляцией бодрствования эффекты гистамина не могут больше реализовываться, в результате чего развиваются седация, сонливость или сон (см. рис. 11.9, Б).

Гистаминовые рецепторы 2-го типа (H_2) известны прежде всего своим влиянием на секрецию желудочного сока и являются мишенями для многих противоязвенных лекарственных препаратов. Эти рецепторы обнаруживаются и в головном в мозге (рис. 11.10). Эти постсинаптические рецепторы также активируют систему вторичных мессенджеров, связанных с G-белком включая цАМФ, фосфокиназу А, а также продукт гена *CREB*. Функция H_2-рецепторов в головном мозге еще изучается, но, по-видимому, с регулированием бодрствования эти рецепторы непосредственно не связаны.

В головном мозге обнаруживаются также гистаминовые рецепторы 3-го типа (H_3-рецепторы) (см. рис. 11.8 и 11.11). В синапсах H_3-рецепторы располагаются пресинаптически (рис. 11.11, А) и выполняют функцию ауторецепторов (рис. 11.11, Б). Иными словами, когда гистамин связывается с этими рецепторами, дальнейшее его высвобождение прекращается (см. рис. 11.11, Б). Один из современных подходов к разработке новых стимулирующих бодрствование и прокогнитивных лекарственных препаратов заключается в блокировании данных рецепторов, что способствует высвобождению гистамина, позволяя ему воздействовать на H_1-рецепторы и приводить к развитию желаемых эффектов (рис. 11.11, В). Несколько антагонистов H_3-рецепторов находятся на стадии клинической разработки.

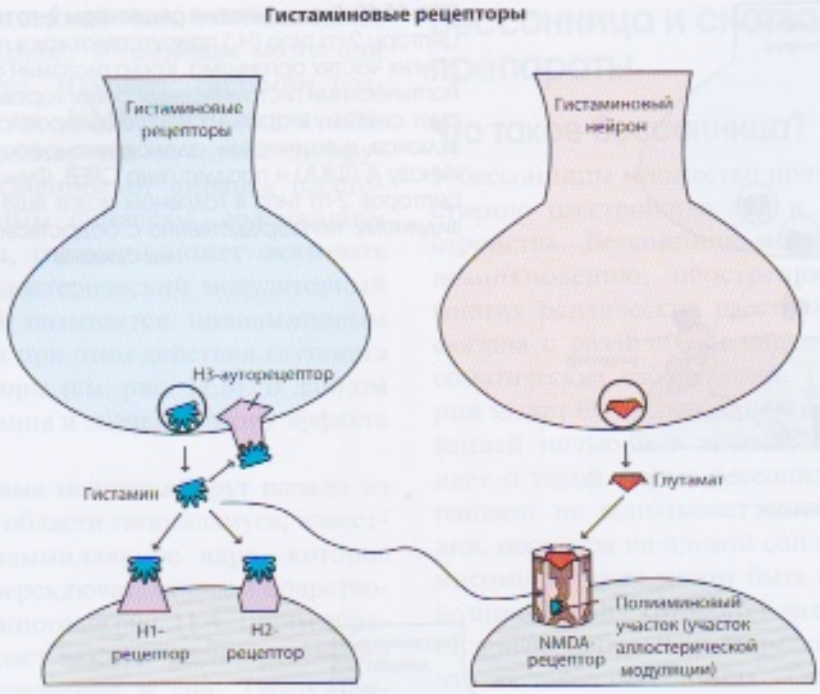


Рис. 11.8. Гистаминовые рецепторы. На данном рисунке показаны рецепторы гистамина, которые регулируют его нейротрансмиссию. Гистаминовые рецепторы 1-го и 2-го типов (H_1 и H_2) являются постсинаптическими, в то время как гистаминовые рецепторы 3-го типа (H_3) являются пресинаптическими ауторецепторами. Также существует участок связывания гистамина на NMDA-рецепторах — гистамин может оказывать воздействие на полиаминовый участок, который является участком аллостерической модуляции. NMDA — N-метил-D-аспартат

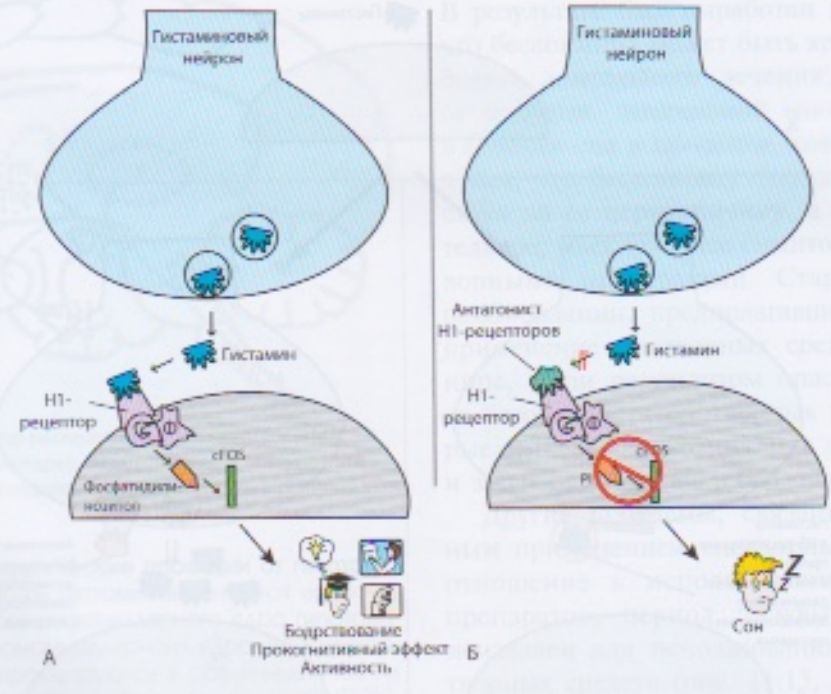


Рис. 11.9. Гистаминовые рецепторы 1-го типа. (А) Когда гистамин связывается с постсинаптическими гистаминовыми рецепторами 1-го типа (H_1), он активирует систему вторичных мессенджеров, связанных с G-белком, которая в свою очередь активирует фосфатидилинозитол и транскрипционный фактор cFOS. В результате имеет место состояние бодрствования и нормальной активности. (Б) Антагонисты гистаминовых рецепторов 1-го типа препятствуют активации этих вторичных мессенджеров и, следовательно, могут вызывать сонливость

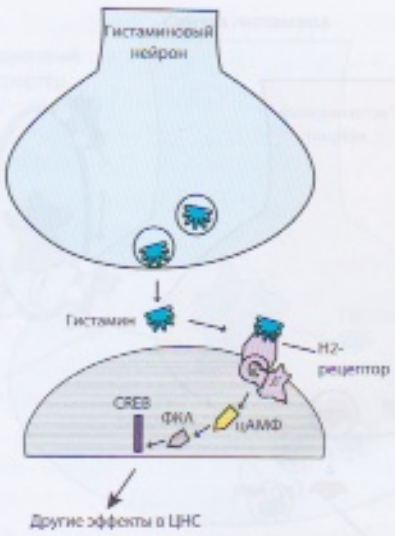


Рис. 11.10. Гистаминовые рецепторы 2-го типа. Гистаминовые рецепторы 2-го типа (H_2) присутствуют как в головном мозге, так и в других частях организма. Когда гистамин связывается с постсинаптическими гистаминовыми рецепторами 2-го типа, он активирует систему вторичных мессенджеров, связанных с G-белком, включая циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), фосфокиназу А (ФКА) и продукт гена *CREB*. Функция гистаминовых рецепторов 2-го типа в головном мозге еще не выяснена, но, по-видимому, непосредственно с бодрствованием эти рецепторы не связаны

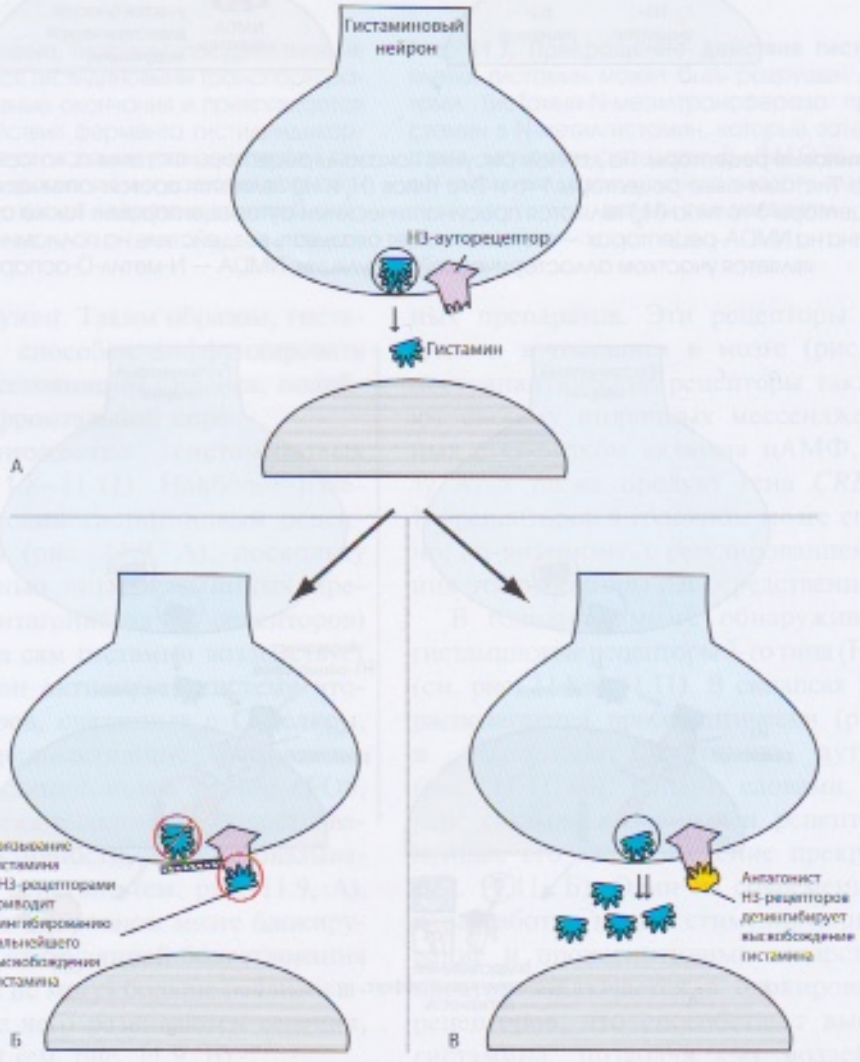


Рис. 11.11. Гистаминовые рецепторы 3-го типа. Гистаминовые рецепторы 3-го типа (H_3) являются пресинаптическими ауторецепторами (А), а это означает, что связывание с ними гистамина приводит к прекращению дальнейшего высвобождения этого нейромедиатора (Б). Поэтому антагонисты этих рецепторов, находящиеся на стадии разработки, дезингибируют высвобождение гистамина (В) и гипотетически могут усиливать бодрствование и улучшать когнитивные функции

Существует четвертый тип гистаминовых рецепторов, H_4, однако в головном мозге они не обнаруживаются. Наконец, гистамин воздействует также на NMDA-рецепторы (см. рис. 11.8). Интересно, что в случае диффузии на далеко удаленное от синапса расстояние к глутаматным синапсам, содержащим NMDA-рецепторы, гистамин может оказывать воздействие на аллостерический модуляторный участок, который называется полиаминовым участком, изменяя при этом действия глутамата на NMDA-рецепторы (см. рис. 11.8). В данном случае роль гистамина и значение этого эффекта пока не ясны.

Все гистаминовые нейроны берут начало из одной небольшой области гипоталамуса, известной как туберомаммиллярное ядро, которое является частью переключателя сна и бодрствования, представленного на рис. 11.4. Таким образом, гистамин играет важную роль в регуляции активации, бодрствования и сна. Туберомаммиллярное ядро — это небольшое парное ядро, которое обеспечивает передачу гистаминергического сигнала к большинству отделов головного мозга и к спинному мозгу (рис. 11.12).

Гистаминовый центр расположен в гипоталамусе (ТМЯ, туберомаммиллярное ядро), он обеспечивает поступление сигналов в большинство отделов головного мозга и в спинной мозг

Рис. 11.12. Гистаминергические проекции от гипоталамуса. В головном мозге гистамин выделяется исключительно клетками туберомаммиллярного ядра гипоталамуса (Гт). От туберомаммиллярного ядра гистаминергические нейроны проецируются в различные участки головного мозга, включая префронтальную кору (ПФК), базальные отделы переднего мозга (БОПМ), полосатое тело (ПТ), прилежащее ядро (ПЯ), миндалевидное тело (МТ), гиппокамп (Г), нейротрансмиттерные центры ствола мозга (НЦС), а также спинной мозг (СМ)

Бессонница и снотворные препараты

Что такое бессонница?

У бессонницы множество причин, включая собственно расстройства сна и психические расстройства. Бессонница может способствовать возникновению, обострению или рецидиву многих психических расстройств, а также она связана с различными нарушениями при ряде соматических заболеваний. Первичная инсомния может быть состоянием с избыточной активацией ночью и в течение дня, то есть речь идет о такой форме бессонницы, при которой пациент не испытывает сонливости в течение дня, несмотря на плохой сон ночью. Первичная инсомния также может быть симптомом, после возникновения которого в дальнейшем развивается первый большой депрессивный эпизод. Так что же такое бессонница — симптом или самостоятельное расстройство? По всей видимости, и то, и другое.

Хроническое лечение хронической бессонницы?

В недавнее время взгляды экспертов на проблему бессонницы существенно изменились. В результате был выработан консенсус о том, что бессонница может быть хронической и требовать длительного лечения. Это отличается от позиции, занимаемой многими экспертами в области сна в прошлом, которая заключалось в том, что бессонницу следует лечить, воздействуя на ее первопричину, а не назначая длительное, маскирующее симптомы лечение снотворными препаратами. Старые клинические рекомендации, предполагавшие краткосрочное применение снотворных средств при бессоннице, были результатом опасений, касающихся безопасности снотворных препаратов, которые изначально возникли в эру барбитуратов, и затем развивались в бензодиазепиновую эру.

Другие проблемы, связанные с долгосрочным применением снотворных средств, имеют отношение к использованию лекарственных препаратов, период полувыведения которых неидеален для использования в качестве снотворных средств (рис. 11.13, А, Б и В). Иначе говоря, многие лекарственные препараты, применяемые в качестве снотворных средств, особенно в прошлом, имеют слишком длительный период полувыведения (см. рис. 11.13, А и Б). Это может приводить к накоплению препара-

та и переломам шейки бедра, возникающим в результате падений, особенно у пожилых людей, если такие препараты применяются ежедневно (см. рис. 11.13, А). Длительный период полувыведения также может быть связан с развитием седации и нарушений памяти вследствие остаточной дневной концентрации препарата (см. рис. 11.13, А и Б). У других препаратов, применяемых в качестве снотворных, период полувыведения слишком короткий и их эффек-

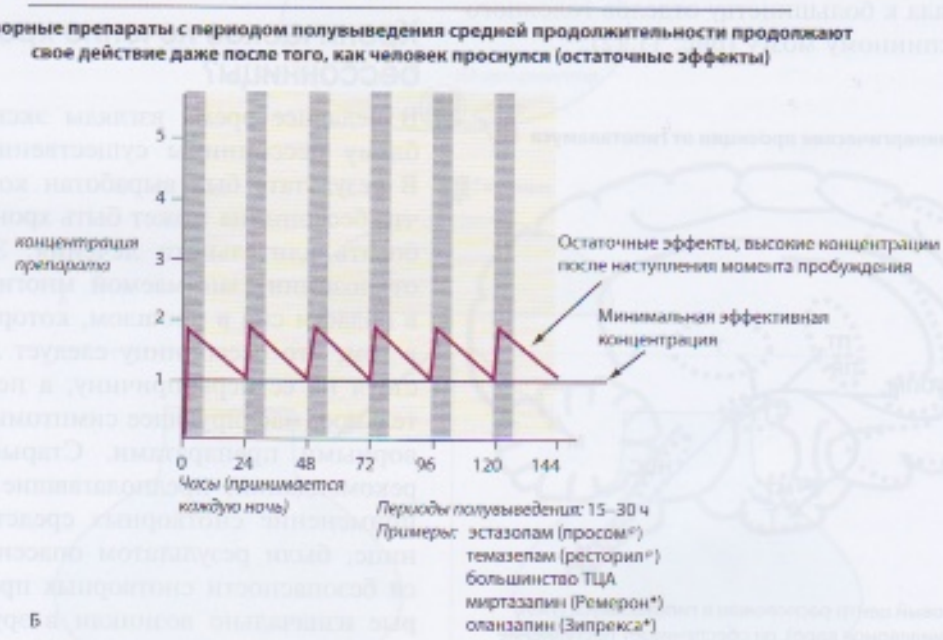


Рис. 11.13. Периоды полувыведения снотворных препаратов. Они могут оказывать существенное влияние на их переносимость и профиль эффективности. (А) Снотворные со сверхдлительным периодом полувыведения (более 24 ч, например, флуразепам и квазепам®) могут накапливаться в организме при продолжительном применении. Это может приводить к нарушениям, связанным с повышенным риском падений, особенно у пожилых людей. (Б) Снотворные с периодом полувыведения средней продолжительности [15–30 ч: эстазолам, темазепам, большинство трициклических антидепрессантов (ТЦА), миртазапин, оланзапин] могут продолжать свое действие даже после того, как человек проснулся, в результате чего могут иметь место остаточные эффекты (седация, нарушения памяти). (В) Снотворные препараты с ультракороткими периодами полувыведения (1–3 ч: триазолам, залеплон, золпидем, мелатонин, рамелтеон®) могут прекращать свое действие раньше, чем наступит время для пробуждения, в результате чего поддержания сна не происходит. (Г) Снотворные препараты с короткими, но не ультракороткими периодами полувыведения (приблизительно 6 ч: золпидем CR и, возможно, низкие дозы тразодона или доксепина) могут обеспечивать быстрое начало действия и концентрации в плазме выше минимально эффективных лишь на протяжении времени, соответствующего продолжительности нормального ночного сна

ты могут ослабевать раньше, чем наступит время для пробуждения, что в случае некоторых пациентов означает недостаточное поддержание сна и ночные пробуждения, а также беспокойный и нарушенный сон (см. рис. 11.13, В). Однако назначаемые в настоящее время снотворные средства для длительного применения являются препаратами с оптимизированным периодом полувыведения, благодаря чему действие лекарственного препарата развивается быстро, а его концентрация в плазме оказывается выше минимально эффективной, но лишь до тех пор, пока не пришло время для пробуждения (см. рис. 11.13, Г). Ни в какой другой группе психотропных препаратов не отмечается такой критической зависимости терапевтических свойств лекарственных препаратов от их концентраций в плазме и, соответственно, от их фармакокинетики, как в группе снотворных средств. Это может быть связано с природой системы активации и переключателя сна и бодрствования, при работе с которыми необходима достаточная сила фармакологического действия, чтобы достичь критической точки и перевести переключатель

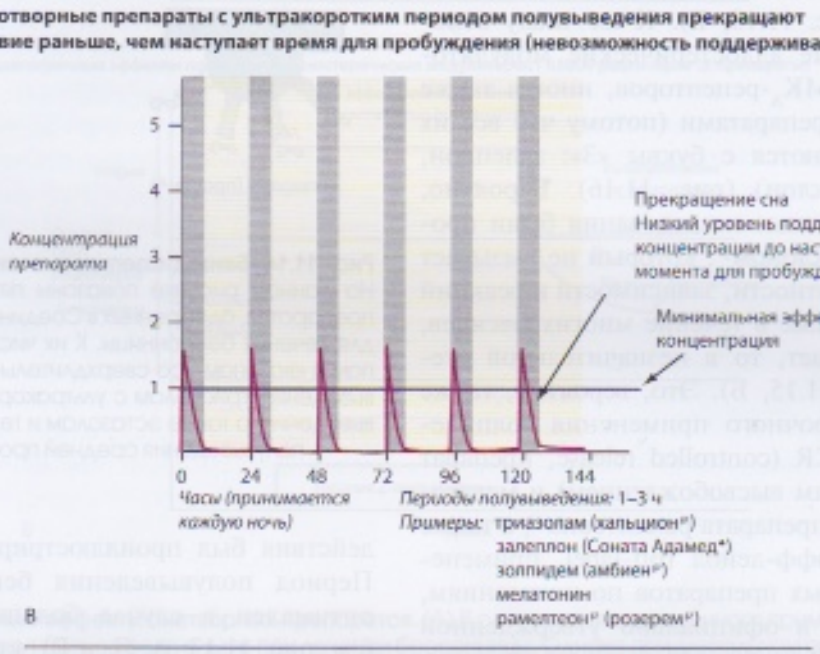


Рис. 11.13. *Окончание*

в выключенное положение, что позволит пациенту спать, но только в ночное время.

Другие причины ограниченного по времени применения бензодиазепиновых снотворных средств (рис. 11.14) в прошлом были связаны с отсроченными последствиями их приема, включая утрату эффективности с течением времени (развитие толерантности) и реакции отмены, в том числе возобновление у некоторых пациентов бессонницы, которая становится еще более выраженной, чем была изначально (рис. 11.15, А). Недавние исследования показали, что у отдельных небензодиазепиновых снотворных средств данные проблемные свойства отсутствуют (рис. 11.15, Б). К их числу относятся позитивные аллостерические модуляторы (ПАМы) $ГАМК_А$-рецепторов, иногда также называемые Z-препаратами (потому что все их названия начинаются с буквы «З»: залеплон, золпидем, зопиклон) (рис. 11.16). Вероятно, лучшие долгосрочные исследования были проведены с эсзопиклоном®, который не вызывает развития толерантности, зависимости и реакций отмены при приеме в течение многих месяцев, а если и вызывает, то в незначительной степени (см. рис. 11.15, Б). Это, вероятно, также касается долгосрочного применения золпидема, золпидема CR (controlled release, препарат с контролируемым высвобождением) и мелатонинергического препарата рамелтеона®, а также использования офф-лейбл (off-label, применение лекарственных препаратов по показаниям, не упомянутым в официально утвержденной инструкции. — *Примеч. ред.*) седативного антидепрессанта тразодона — ни у одного из перечисленных лекарственных препаратов нет ограничений в отношении длительного применения. В настоящее время специалистами признается тот факт, что хроническая бессонница может требовать длительного лечения определенными снотворными препаратами.

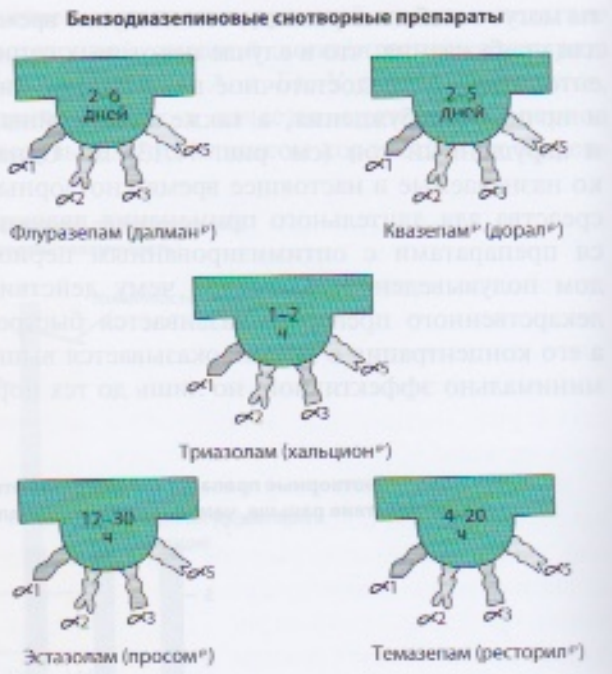


Рис. 11.14. Бензодиазепиновые снотворные препараты. На данном рисунке показаны пять бензодиазепиновых препаратов, одобренных в Соединенных Штатах Америки для лечения бессонницы. К их числу относятся флуразепам и квазепам® со сверхдлительными периодами полувыведения, триазолам с ультракоротким периодом полувыведения, а также эстазолам и темазепам с периодами полувыведения средней продолжительности

Бензодиазепиновые препараты в качестве снотворных средств

Существует по меньшей мере 5 бензодиазепиновых препаратов, одобренных в США специально для лечения бессонницы (см. рис. 11.14), а также ряд других препаратов данной группы, одобренных для лечения бессонницы в разных странах мира. Для лечения бессонницы применяются также различные бензодиазепиновые препараты, разработанные для лечения тревожных расстройств. Бензодиазепиновые анксиолитики рассматривались в главе 9, а их механизм действия был проиллюстрирован на рис. 9.23. Период полувыведения бензодиазепинов не оптимален в случае большинства пациентов (см. рис. 11.13, А, Б, и В), кроме того, эти препараты могут обусловливать некоторые долгосрочные проблемы (см. рис. 11.15, А). Поэтому бензодиазепины обычно рассматривают как препараты второй линии, если речь идет об их применении в качестве снотворных средств. Однако в тех случаях, когда препараты первой линии оказываются неэффективными, бензодиазепины по-прежнему применяются для лечения бессонницы, особенно если она связана с различными психическими и соматическими заболеваниями.

Позитивные аллостерические модуляторы $ГАМК_А$-рецепторов в качестве снотворных препаратов

Данные снотворные препараты воздействуют на $ГАМК_А$-рецепторы, усиливая действие ГАМК за счет связывания с участком рецептора, отличным от того, с которым связывается сама ГАМК. Бензодиазепиновые препара-

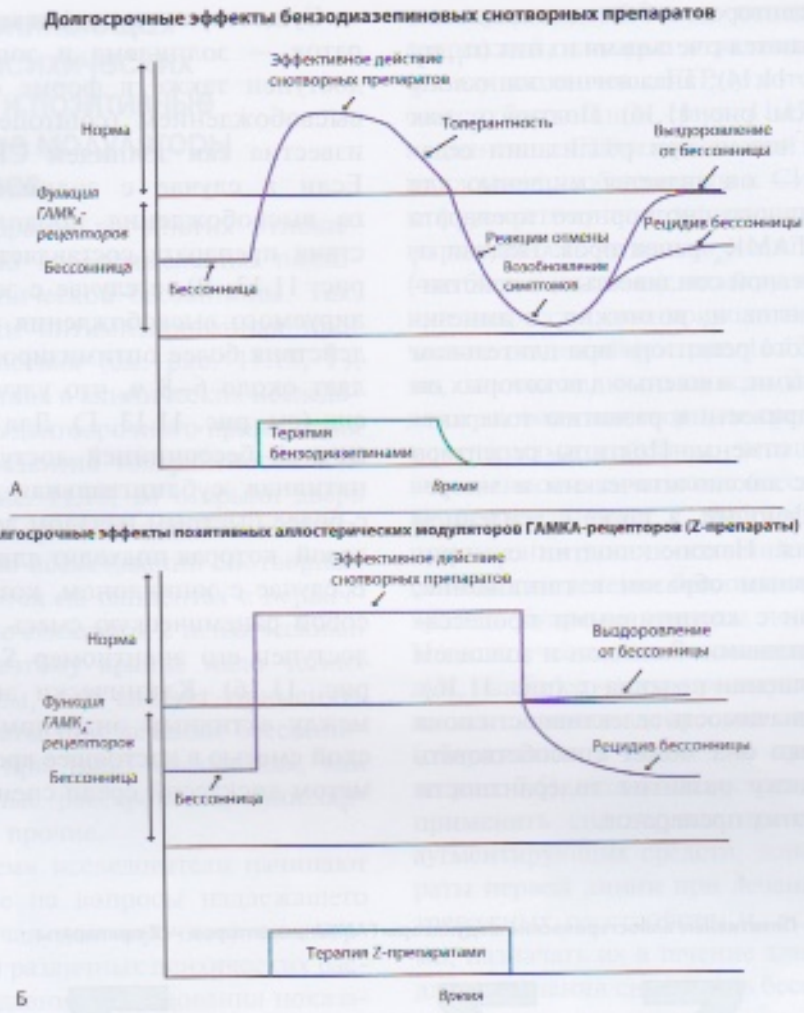


Рис. 11.15. Долгосрочные эффекты снотворных препаратов. (А) В случае кратковременного применения бензодиазепиновые препараты могут быть эффективными при лечении бессонницы. Однако при длительном применении бензодиазепиновых препаратов может развиваться толерантность к ним, а в случае прекращения приема — реакции отмены, в том числе возобновление бессонницы. (Б) Позитивные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов эффективны при бессоннице в случае кратковременного применения. При длительном применении эти препараты, по-видимому, не вызывают развития толерантности и реакций отмены. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

ты относят к группе ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов (обсуждаются в главе 9, механизм действия проиллюстрирован на рис. 9.23). Снотворные препараты из группы барбитуратов — это еще один тип ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов. Однако не все позитивные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов одинаковые — существуют важные отличия в способах связывания различных лекарственных препаратов с ГАМК$_A$-рецепторами. Эти отличия влияют как на безопасность, так и на эффективность различных классов ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов.

Так, связывание с ГАМК$_A$-рецепторами их ПАМ залеплона, золпидема и зопиклона (рис. 11.16), судя по всему, не приводит к развитию выраженной толерантности к терапевтическим эффектам, зависимости или реакций отмены при прекращении долгосрочного лечения. В отличие от этих лекарственных средств, бензодиазепиновые препараты (см. рис. 11.14) при связывании с ГАМК$_A$-рецепторами изменяют их конформацию таким образом, что в большинстве случаев развивается толерантность, возникает определенная степень зависимости, а также отмечаются реакции отмены, особенно у отдельных пациентов и при приеме определенных бензодиазепиновых препаратов. Более того, некоторые Z-препараты селективны в отношении подтипа α_1 ГАМК$_A$-рецепторов (см. рис. 11.16). Подтипы ГАМК$_A$-рецепторов были представлены в главе 9 и проиллюстрированы на рис. 9.21. Существует шесть различных подтипов субъеди-

ниц α ГАМК$_A$-рецепторов, и бензодиазепиновые препараты связываются с четырьмя из них (α_1, α_2, α_3 и α_5) (см. рис. 11.14), аналогично зопиклону и эсзопиклону^{RP} (см. рис. 11.16). Подтип α_1, как известно, крайне важен при реализации седативного эффекта — он является мишенью для каждого эффективного снотворного препарата из группы ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов. Подтип α_1 также связан с дневной сонливостью, с действием антиконвульсантов и, возможно, с амнезией. Адаптация такого рецептора при длительном лечении снотворными, мишенью для которых он является, может привести к развитию толерантности и реакций отмены. Подтипы рецептора α_2 и α_3 связаны с анксиолитическим и миорелаксирующим эффектами, а также с усилением эффектов алкоголя. Наконец подтип α_5, присутствующий главным образом в гиппокампе, может быть связан с когнитивными процессами и другими функциями. Залеплон и золпидем селективны в отношении подтипа α_1 (рис. 11.16). Функциональная значимость селективности пока не доказана, однако она может способствовать более низкому риску развития толерантности и зависимости от этих препаратов.

Существуют модификации двух Z-препаратов — золпидема и зопиклона. Золпидем доступен также в форме с контролируемым высвобождением (controlled-release), которая известна как золпидем CR (см. рис. 11.16). Если в случае с золпидемом немедленного высвобождения продолжительность действия препарата составляет около 2–4 ч (см. рис. 11.13, В), в случае с золпидемом контролируемого высвобождения продолжительность действия более оптимизирована — она составляет около 6–8 ч, что улучшает поддержание сна (см. рис. 11.13, Г). Для пациентов с полуночной бессонницей доступна также альтернативная сублингвальная форма золпидема с более быстрым началом действия и меньшей дозой, которая подходит для приема в полночь. В случае с зопиклоном, который представляет собой рацемическую смесь *R*- и *S*-зопиклона, доступен его энантиомер *S*, эсзопиклон^{RP} (см. рис. 11.16). Клинически значимые различия между активным энантиомером и рацемической смесью в настоящее время являются предметом дискуссий среди специалистов.

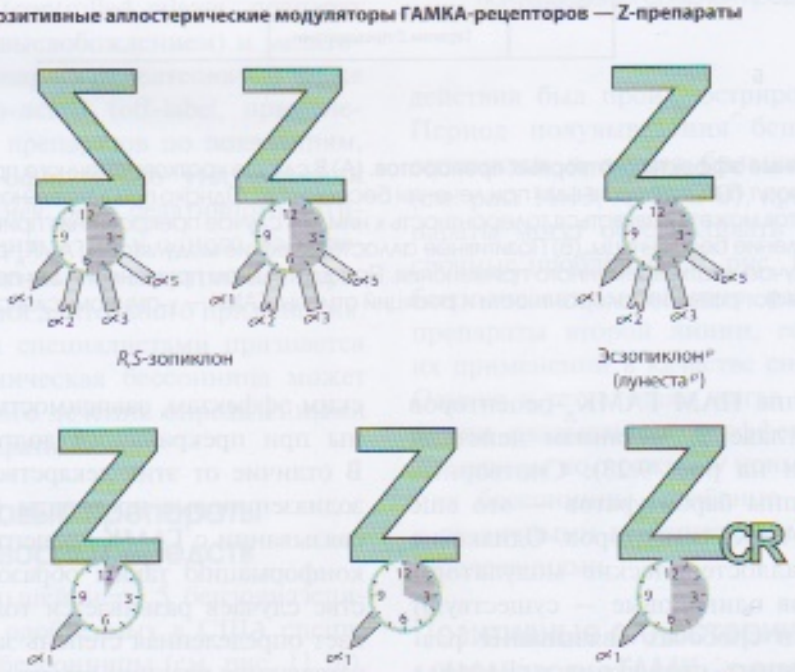


Рис. 11.16. Позитивные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов. На данном рисунке показано несколько позитивных аллостерических модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов, или Z-препаратов. К их числу относятся рацемический зопиклон (отсутствует в Соединенных Штатах Америки), эсзопиклон^{RP}, залеплон, золпидем и золпидем CR. Залеплон, золпидем и золпидем CR селективны в отношении ГАМК$_A$-рецепторов, содержащих α_1-субъединицу; однако зопиклон и эсзопиклон^{RP}, по-видимому, не обладают такой селективностью. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

Бессонница, возникающая при различных психических расстройствах, и позитивные аллостерические модуляторы $ГАМК_А$-рецепторов

Появление Z-препаратов во многих отношениях способствовало переосмыслению подходов к лечению хронической бессонницы. Так, фармакокинетически оптимизированная продолжительность действия (см. рис. 11.13, Г), а также подтвержденная в клинических исследованиях безопасность долгосрочного применения и низкая частота развития толерантности или зависимости (см. рис. 11.15, Б) открыли дверь длительной терапии хронической бессонницы. Однако большинство исследований снотворных препаратов проводится на пациентах с первичной бессонницей, не связанной с психическими расстройствами. Поэтому крайне мало четких рекомендаций о том, как следует применять снотворные препараты при лечении бессонницы, возникающей при таких состояниях, как депрессия, тревожные расстройства, биполярное расстройство и прочие.

В настоящее время исследователи начинают обращать внимание на вопросы надлежащего применения (включая долгосрочное) снотворных препаратов при различных психических расстройствах. Так, недавние исследования показали, что снотворные препараты могут увеличивать частоту ремиссий как у пациентов с большой депрессией, которые страдают от бессонницы, так и у пациентов с ГТР, у которых также отмечается бессонница (рис. 11.17). При лечении пациентов с ГТР или большой депрессией эсзопиклоном[Р], добавляемым к СИОЗС (например, к флуоксетину или эсциталопраму), снижалась выраженность не только симптомов бессонницы (что было ожидаемо), но и других симптомов ГТР или депрессии, что приводило к более высокой частоте ремиссий (см. рис. 11.17). Пока неизвестно, относится ли это ко всем Z-препаратам (или даже ко всем снотворным средствам с любыми механизмами действия, успешно снижающим выраженность симптомов бессонницы) в случае их присоединения к любому антидепрессанту при лечении таких состояний. Неизвестно и то, поможет ли лечение бессонницы помочь предотвратить будущие эпизоды депрессии или ГТР. Но если учесть, что бессонница является, пожалуй, наиболее частым резидуальным симптомом после лечения депрессии антидепрессантом (обсуждается в главе 7 и проиллюстрировано на рис. 7.5), можно допустить, что имеет смысл применять снотворные препараты в качестве аугментирующих средств, дополняющих препараты первой линии при лечении депрессии или тревожных расстройств, и, если это необходимо, назначать их в течение длительного времени для устранения симптомов бессонницы при этих состояниях.

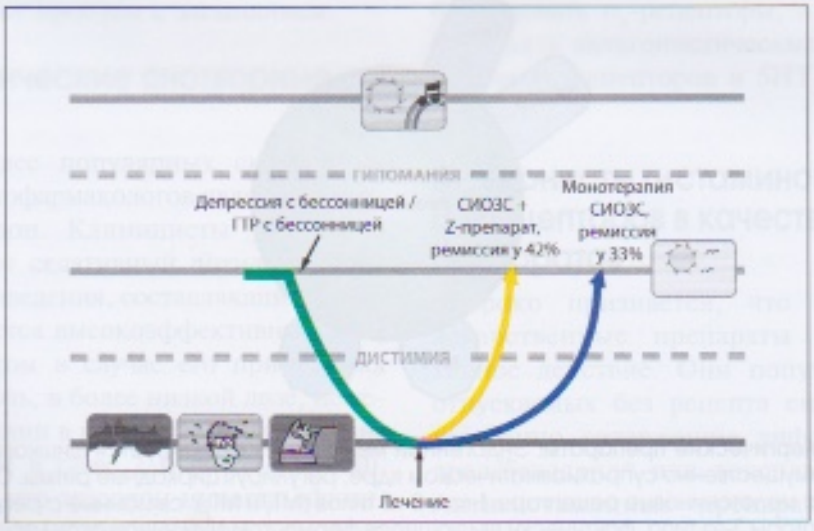


Рис. 11.17. Лечение бессонницы, возникающей при различных психических расстройствах. Бессонница является распространенным резидуальным симптомом различных психических расстройств, включая депрессию и генерализованное тревожное расстройство (ГТР). Согласно результатам недавних исследований, частота ремиссий при депрессии или ГТР, сочетающихся с бессонницей, может быть увеличена за счет присоединения к антидепрессанту (терапия первой линии) снотворного препарата. Это может быть обусловлено не только устранением бессонницы, но и снижением выраженности других симптомов

Мелатонинергические снотворные препараты

Мелатонин — это нейромедиатор, который вырабатывается в шишковидной железе (эпифиз) и действует главным образом в супрахиазматическом ядре, регулируя циркадные ритмы (обсуждается в главе 7 и проиллюстрирован на рис. с 7.42, А по 7.42, Г). На рис. 7.42, А и 7.42, Б демонстрируются эффекты света и темноты (соответственно) на мелатонин. Мелатонинергический антидепрессант агомелатин (см. рис. 7.41, 7.42, Г и рис. 11.18), сдвигает циркадные ритмы у пациентов с депрессией с запаздывающей фазой (см. рис. 7.42, В). Сам мелатонин, а также селективные агонисты мелатониновых рецепторов, такие как рамелтеон® или тасимелтеон® (см. рис. 11.18), оказывают похожее действие, сдвигая циркадные ритмы у лиц без депрессии, но с запаздыванием фазы (большинство здоровых подростков) или опережением фазы (большинство здоровых пожилых людей) либо при нарушениях циркадных ритмов, связанных со сменой часовых поясов во время путешествий. Также известно, что мелатонин и селективные агонисты мелатониновых рецепторов (см. рис. 11.18) являются эффективными снотворными препаратами, стимулирующими засыпание. В США мелатонин доступен без рецепта врача, однако доступные дозы не всегда надежны. Мелатонин в форме с контролируемым высвобождением доступен на фармацевтических рынках за пределами США.

Мелатонин воздействует на 3 различных участка. Это не только мелатониновые рецепторы 1-го и 2-го типов (MT_1 и MT_2), но и тре-

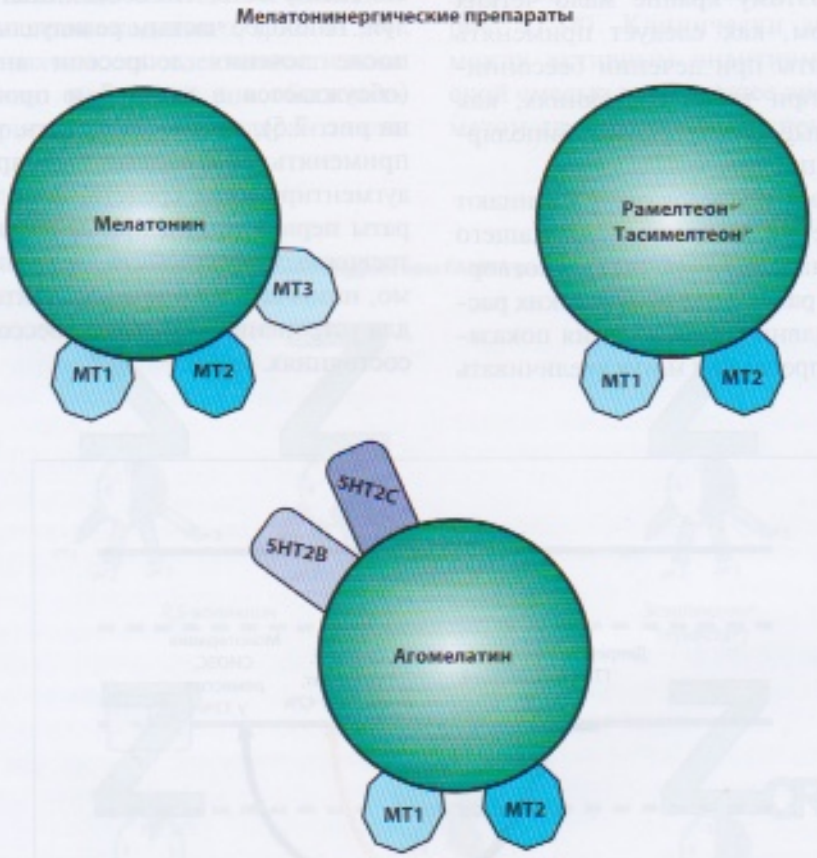


Рис. 11.18. Мелатонинергические препараты. Эндогенный мелатонин секретируется шишковидной железой (эпифиз) и действует преимущественно супрахиазматическом ядре, регулируя циркадные ритмы. Существует 3 типа рецепторов мелатонина: мелатониновые рецепторы 1-го и 2-го типов (MT_1 и MT_2), связанные с регуляцией сна, а также мелатониновые рецепторы 3-го типа, фактически являющиеся ферментом NRH:хинон-оксидоредуктазой 2, который, по-видимому, не связан с физиологией сна. Существует несколько лекарственных препаратов, воздействующих на мелатониновые рецепторы. Сам мелатонин, доступный без рецепта, действует на рецепторы MT_1 и MT_2, а также на мелатониновый участок 3-го типа. Рамелтеон® и тасимелтеон® являются агонистами MT_1- и MT_2-рецепторов. Оба препарата, по-видимому, способствуют началу сна, но не факт, что его поддержанию. Агомелатин — это не только агонист MT_1- и MT_2-рецепторов, но и антагонист $5HT_{2C}$- и $5HT_{2B}$-рецепторов, доступный в качестве антидепрессанта в Европе

тий участок, который иногда называют мелатониновым участком 3-го типа. Мелатониновый участок 3-го типа, как теперь известно, является ферментом NRH:хинон-оксидоредуктазой 2, и, по-видимому, он не связан с физиологией сна (см. рис. 11.18). Опосредованное MT_1-рецепторами ингибирование нейронов в супрахиазматическом ядре может способствовать сну благодаря уменьшению стимуляции бодрствования работающими здесь циркадными часами или водителем ритма. Этот эффект осуществляется, по-видимому, за счет ослабления активирующих сигналов супрахиазматического ядра, что позволяет преобладать сигналам сна и, таким образом, стимулирует сон. Считается, что сдвиг фаз и эффекты циркадного ритма при нормальном цикле сна и бодрствования опосредуются главным образом MT_2-рецепторами, которые определяют ритм этих сигналов в супрахиазматическом ядре.

Рамелтеон® является агонистом MT_1/MT_2-рецепторов, одобренным для лечения бессонницы, в то время как тасимелтеон®, другой агонист MT_1/MT_2-рецепторов, проходит клинические испытания (см. рис. 11.18) (на момент издания перевода данной книги на русский язык тасимелтеон® зарегистрирован в США. — *Примеч. ред.*). Эти препараты улучшают засыпание, иногда они оказываются более эффективными в случае применения на протяжение нескольких дней подряд. Они не способствуют поддержанию сна, но вызывают наступление естественного сна у тех пациентов, которые страдают главным образом от проблем с засыпанием.

Серотонинергические снотворные препараты

Одним из наиболее популярных снотворных средств среди психофармакологов является антидепрессант тразодон. Клиницисты уже давно признали, что этот седативный антидепрессант с периодом полувыведения, составляющим около 6–8 ч, также является высокоэффективным снотворным препаратом в случае его применения 1 раз в сутки на ночь, в более низкой дозе, нежели при использовании в качестве антидепрессанта (см. обсуждение в главе 7 и рис. 7.47–7.50). Следует отметить, что тразодон никогда официально не был одобрен к применению и продаже в качестве снотворного препарата. Тем не менее около половины всех рецептов на снотворные средства являются рецептами на тразодон.

Каков механизм действия тразодона? Механизм действия тразодона, применяемого в качестве антидепрессанта, был рассмотрен и проиллюстрирован в главе 7 (см. рис. 7.47–7.50). Очевидно, что для антидепрессивного действия доза тразодона должна быть достаточно высокой, чтобы проявились не только его наиболее мощные свойства антагонизма в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов, но и свойства блокирования обратного захвата серотонина (см. рис. 7.48 и 7.49). В этих дозах тразодон может оказывать седативное действие, поскольку в этом случае также проявляются его антагонистические свойства в отношении H_1-рецепторов и α_1-рецепторов. Роль антагонизма в отношении H_1-рецепторов и адренергических α_1-рецепторов в обеспечении седативного эффекта обсуждается в главе 5 и проиллюстрирована на рис. 5.38.

Методом проб и ошибок, а возможно даже благодаря счастливой случайности клиницисты обнаружили, что период полувыведения тразодона фактически является преимуществом, если применять данный препарат в качестве снотворного средства (см. рис. 7.50). Дело в том, что отмечающееся в течение дня седативное действие тразодона, которое особенно выражено при назначении высоких доз препарата, принимаемого дважды в день при депрессии, можно значительно уменьшить, назначая этот препарат с коротким периодом полувыведения лишь на ночь и уменьшив его дозу (см. рис. 7.48). Однако в случае такого применения тразодон утрачивает свои свойства блокирования обратного захвата серотонина и, следовательно, свое антидепрессивное действие, сохраняя способность блокировать α_1-рецепторы, а также продолжая проявлять антагонистические свойства в отношении H_1-рецепторов и $5HT_{2A}$-рецепторов (см. рис. 7.48).

Антагонисты гистаминовых H_1-рецепторов в качестве снотворных препаратов

Широко признается, что антигистаминные лекарственные препараты оказывают седативное действие. Они популярны в качестве отпускаемых без рецепта снотворных средств (особенно содержащие дифенгидрамин/димедрол/бенадрил® или доксиламин) (рис. 11.19). Антигистаминные препараты широко применялись на протяжение многих лет, поэтому существует распространенное заблуждение, что свойства классических лекарственных препаратов, таких как дифенгидрамин, характерны для любого препарата с антигистаминным эффектом. К данному заблуждению относятся

Рис. 11.19. Дифенгидрамин. Это антагонист гистаминовых рецепторов 1-го типа, который часто применяется в качестве снотворного препарата. Однако данный препарат неселективен в отношении гистаминовых рецепторов 1-го типа и поэтому может обладать дополнительными эффектами. В частности, дифенгидрамин также является антагонистом мускариновых рецепторов 1-го типа и в связи с этим может быть связан с развитием антихолинергических эффектов (нечеткость зрения, запор, нарушения памяти, сухость во рту)

и представления о том, что все антигистаминные препараты обладают антихолинергическими побочными эффектами, такими как нечеткость зрения, запор, нарушения памяти и сухость во рту, что при применении в качестве снотворных средств на ночь они приводят к развитию на следующий день состояния, схожего в своих проявлениях с похмельем, что к их снотворным эффектам развивается толерантность, что они вызывают увеличение массы тела.

Такие представления об антигистаминных препаратах связаны, по-видимому, с тем фактом, что большинство препаратов с мощными антигистаминными свойствами, от дифенгидрамина до трициклических антидепрессантов (обсуждаются в главе 7, см. рис. 7.62–7.70), миртазапина (также обсуждается в главе 7, см. рис. 7.45), кветиапина (обсуждается в главе 5 как «Мишка-Малыш», см. рис. 5.47–5.50) и многих других, в нормальных терапевтических дозах не являются селективными в отношении H_1-рецепторов, а также с тем, что многие нежелательные свойства антигистаминных препаратов, связаны, вероятно, с воздействием на другие рецепторы, а не с антагонизмом в отношении H_1-рецепторов. В частности, дифенгидрамин и многие препараты, относящиеся к группе антигистаминных средств, являются также мощными антагонистами мускариновых рецепторов (см. рис. 11.19), поэтому в клинической практике отделить антигистаминные эффекты таких препаратов от антимускариновых обычно невозможно. То же справедливо и в отношении большинства трициклических антидепрессантов, которые в дополнение к своим антигистаминным свойствам обладают еще и антимускариновыми свойствами, а также блокируют адренергические α_1-рецепторы (см. рис. 7.62, 7.68, 7.69).

Некоторые интересные находки обнаруживаются в ходе клинических исследований селективных антагонистов H_1-рецепторов, применяемых в качестве снотворных препаратов. Прототипом такого подхода является применение очень низких доз трициклического антидепрессанта доксепина (рис. 11.20). Из-за очень высокого сродства доксепина к H_1-рецепторам данный препарат можно превратить в селективный антагонист H_1-рецепторов, просто уменьшив его дозу (см. рис. 11.20). Данный препарат так селективен при применении низких доз, что его даже используют в качестве лиганда для избирательной маркировки H_1-рецепторов в ЦНС при ПЭТ. При применении доз, составляющих малую часть что необходимых для осуществления антидепрессивного действия, доксепин может занимать значительное количество H_1-рецепторов в ЦНС (например, 1–6 мг доксепина в качестве снотворного по сравнению с 150–300 мг доксепина в качестве антидепрессанта) (см. рис. 11.20). Более того, доксепин фактически является смесью двух химических форм, одна из которых (активный метаболит) имеет более короткий период полувыведения (8–15 ч), чем другая, у которой период полувыведения является продолжительным, что типично для трициклического антидепрессанта, и составляет 24 ч. Функциональное значение сочетания двух веществ состоит в том, что прием лекарственного средства на ночь приведет к значительно меньшей остаточной концентрации препарата в плазме крови утром по сравнению с трициклическими антидепрессантами с 24-часовым периодом полувыведения, что способствует снижению выраженности остаточных эффектов препарата в дневное время.

Неудивительно, что при применении очень низких доз доксепина данный препарат проявляет свойства селективного антагониста гистаминовых H_1-рецепторов и оказывается эффективным снотворным средством. Ранние клинические испытания показали, что продолжительный прием доксепина обеспечивает

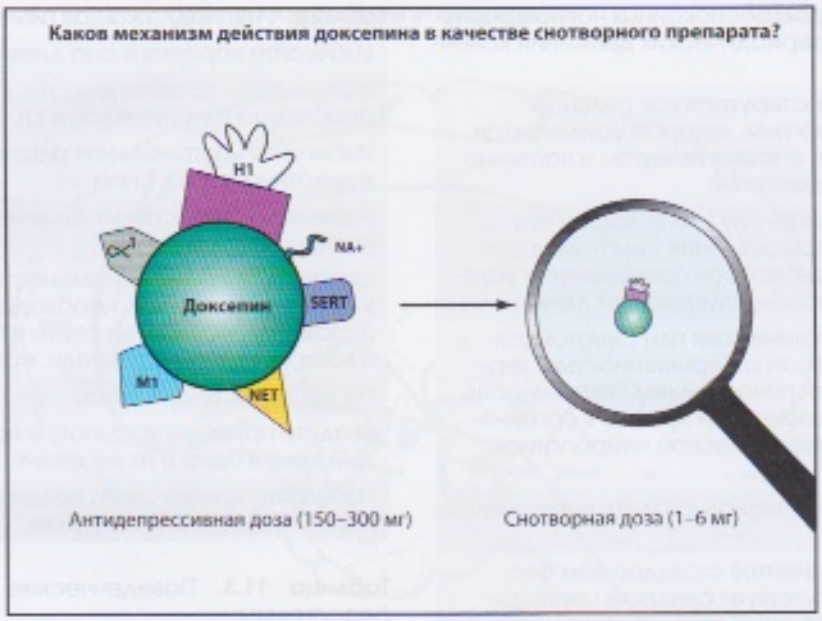


Рис. 11.20. Доксепин. Доксепин — это трициклический антидепрессант, который в антидепрессивных дозах (150–300 мг/сут) ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, а также является антагонистом гистаминовых рецепторов 1-го типа, мускариновых рецепторов 1-го типа и адренергических α_1-рецепторов. Однако при приеме низких доз (1–6 мг/сут) доксепин вполне селективен в отношении гистаминовых рецепторов 1-го типа, поэтому его можно применять в качестве снотворного препарата

быструю индукцию сна с его поддержанием на протяжении всей ночи, но без остаточных эффектов на следующий день, без развития толерантности к снотворному действию и без увеличения массы тела. Отсутствие антихолинергических побочных эффектов, а также развития толерантности к снотворному действию можно объяснить тем, что адренергические α_1-рецепторы и холинергические мускариновые рецепторы в данном случае не блокируются. Известно, что лекарственные препараты, оказывающие антагонистическое действие в отношении H_1-рецепторов, могут вызвать увеличение массы тела, однако селективный антагонизм в отношении H_1-рецепторов, не сочетающийся с антагонизмом в отношении $5HT_{2C}$-рецепторов, по-видимому, не связан с данным эффектом. Связь этих механизмов с увеличением массы тела обсуждается в главе 5 (проиллюстрировано на рис. 5.36, а также на рис. 5.41–5.44) и в главе 14 (проиллюстрировано на рис. 14.21).

Агонисты дофамина и $\alpha_2\delta$-лиганды при бессоннице, связанной с синдромом беспокойных ног

Существует распространенный тип бессонницы, которая не является ни первичной бессонницей, ни бессонницей, вторичной по отношению к какому-либо психическому расстройству. Речь идет о бессоннице, вторичной по отношению к синдрому беспокойных ног (табл. 11.1). Вместо того чтобы применять традиционные седативные снотворные средства, при бессоннице, вторичной по отношению к синдрому беспокойных ног, в качестве препаратов первой линии следует назначать агонисты дофамина, такие как ропинирол и прамипексол, а в качестве препаратов второй линии — $\alpha_2\delta$-лиганды, такие как габапентин или прегабалин (см. табл. 11.1).

Поведенческие аспекты лечения бессонницы

Не следует забывать об улучшении гигиены сна (табл. 11.2), а также о когнитивно-поведенческих подходах (табл. 11.3) как о дополнительной составляющей лечения бессонницы любой этиологии. В случае первичной бессонницы данные меры могут рассматриваться в качестве терапии первой линии, поскольку они могут оказаться вполне эффективными при лечении отдельных пациентов с различными типами бессонницы.

Усиление медленноволнового сна?

Точная функция третьей и четвертой стадий сна (дельта или медленноволнового сна) остается предметом активного изучения. Не у всех пациентов с бессонницей отмечается дефицит медленноволнового сна, и не все пациенты

Таблица 11.1. Синдром беспокойных ног по сравнению с синдромом периодических движений конечностей

Клинически диагностируется как сильное желание двигать ногами, которое усиливается в состоянии покоя, а также вечером и частично ослабляется при движении
Может препятствовать сну или отложить его начало; в случае возвращения симптомов синдрома беспокойных ног сон прерывается; усталость или сонливость на следующий день
Может быть идиопатическим или симптоматическим (то есть связан с беременностью, терминальной стадией почечной недостаточности, фибромиалгией, дефицитом железа в организме, артритом, периферической нейропатией, радикулопатией)
Может провоцироваться алкоголем, никотином, кофеином
У большинства пациентов с синдромом беспокойных ног присутствует синдром периодических движений конечностей, но лишь у некоторых пациентов с синдромом периодических движений конечностей присутствует синдром беспокойных ног; оба состояния могут быть связаны с дефицитом дофамина или железа
У пациентов с синдромом беспокойных ног необходимо определять концентрации железа и ферритина (ферритин является коферментом тирозингидроксилазы, которая синтезирует дофамин)
Синдром беспокойных ног отличается от синдрома периодических движений конечностей, который проявляется во время сна и диагностируется при помощи полисомнографии; при синдроме периодических движений конечностей отсутствует ощущение сильного желания двигаться в состоянии бодрствования
Лечение синдрома беспокойных ног
Первая линия • Агонисты дофамина (ропинирол, прамипексол) (могут вызывать сонливость, тошноту) • Железозаместительная терапия • Леводопа (быстрое начало действия, но короткая его продолжительность — может лишь отсрочить возникновение симптомов, которые появятся позже ночью, за исключением случаев многократного приема в течение суток)
Вторая линия • Габапентин/прегабалин, особенно если при синдроме беспокойных ног возникает боль; низкопотентные опиоиды (пропоксифен*, кодеин) • Бензодиазепины или позитивные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$-рецепторов

Таблица 11.2. Надлежащая гигиена сна

Избегайте короткого сна днем
Используйте кровать для сна, а не для чтения, просмотра телепередач и т.п.
Избегайте употребления алкоголя, кофеина и никотина перед сном
Избегайте интенсивных физических упражнений перед сном
Ограничьте продолжительность пребывания в постели временем, необходимым для сна (вставайте, если вы не спите в течение 20 мин, и возвращайтесь в постель, если хотите спать)
Не поглядывайте на часы
Введите привычку засыпать и просыпаться каждый день в одно и то же время
Избегайте яркого света поздно ночью и попадайте под освещение утром

Таблица 11.3. Поведенческие аспекты лечения бессонницы

Регуляция поведения стимулами (идти в спальню только в том случае, когда хочется спать)
Прогрессивная мышечная релаксация (напряжение и расслабление мышц тела сверху вниз)
Ограничение сна (усиление сна путем прогрессирующего удлинения его времени)
Обучение формированию зрительных образов (пытаться оставаться в состоянии бодрствования так долго, насколько это возможно)
Биологическая обратная связь (обучение распознаванию активации с помощью визуализируемой на мониторе обратной связи от кожи, мышц и мозга)
Когнитивная терапия (устранение ошибочных представлений о сне и неверного отношения к нему)
Обучение гигиене сна (понимание взаимосвязи образа жизни, окружающей среды и сна)

с дефицитом медленноволнового сна страдают бессонницей. Однако некоторые эмпирические клинические наблюдения дают основания полагать, что дефицит медленноволнового сна может приводить к отсутствию ощущения восстановления сил после сна, а также к возникновению дневной усталости. Пациенты с болевыми синдромами и дефицитом медленноволнового сна могут испытывать усиление субъективного ощущения боли в течение дня; у пациентов с депрессией и дефицитом медленноволнового сна могут усиливаться симптомы усталости и апатии, а также проявляться нарушения когнитивных функций. Таким образом, интуитивно понятно, что хорошо иметь достаточный восстановительный медленноволновой сон. Однако на сегодняшний день нет достоверной информации о том, сколько именно медленноволнового сна будет достаточно и какие последствия вызывает его нехватка.

Некоторые препараты, такие как серотонинергические антидепрессанты (СИОЗС, ИОЗСН), психостимуляторы и стимулирующие

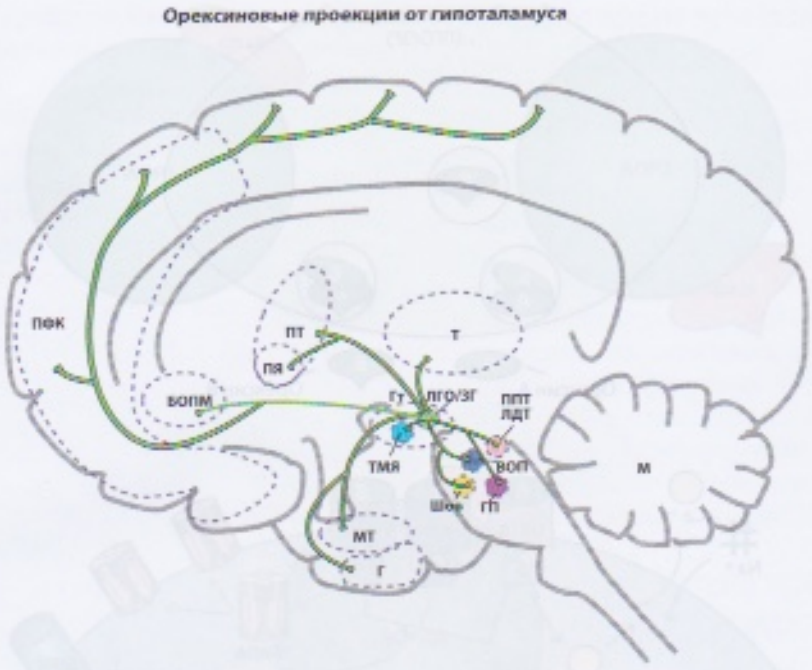


Рис. 11.21. Орексиновые проекции от гипоталамуса. Нейромедиатор орексин (называемый также гипокретин) образуется в клетках, расположенных в гипоталамусе: в латеральной гипоталамической области (ЛГО), а также в перифорникальном и заднем гипоталамусе (ЗГ). Образующиеся в этих клетках орексин А и орексин В высвобождаются в различных участках мозга, включая моноаминовые нейротрансмиттерные центры в туберомаммиллярном ядре гипоталамуса (ТМЯ; для гистамина) и в стволе мозга: в вентральной области покрышки (ВОП; для дофамина), голубом пятне (ГП; для норадреналина), педункулопонтийном тегментальном и латеродорсальном тегментальном ядрах (ППТ/ЛДТ; для ацетилхолина) и ядре шва (для серотонина)

антидепрессанты (например, ИОЗНД) могут нарушать медленноволновой сон, и лишь ограниченное число препаратов может его усиливать. К числу таких препаратов относятся $\alpha_2\delta$-лиганды (например, габапентин и прегабалин), ингибитор обратного захвата ГАМК тиагабин, и антагонисты $5HT_{2A/2C}$-рецепторов, включая тразодон и γ-оксибутират (препарат, усиливающий нейротрансмиссию, опосредованную $ГАМК_B$-рецепторами, также известный как натрия оксибутират). Аугментация препаратов, предназначенных для лечения усталости и боли лекарственными средствами, усиливающими медленноволновой сон, иногда может ослаблять выраженность этих симптомов.

Антагонисты орексиновых рецепторов в качестве новых снотворных препаратов

Орексиновые нейроны локализованы исключительно в определенных гипоталамических областях (латеральная гипоталамическая область, перифорникальная область и задний гипоталамус) (рис. 11.21). Орексиновые нейроны продуцируют нейромедиаторы орексин А и орексин В, которые, высвобождаются из орексиновых нейронных проекций, распространенных по всему мозгу, но особенно в моноаминовых нейротрансмиттерных центрах ствола мозга (см. рис. 11.21). Постсинаптические эффекты орексина опосредуются орексиновыми рецепторами 1-го (OX_1) и 2-го (OX_2) типов (рис. 11.22). Нейромедиатор орексин А взаимодействует с орексиновыми рецепторами 1-го и 2-го типов, в то время как орексин В взаимодействует только с орексиновыми рецепторами 2-го типа (см. рис. 11.22). Примечательно, что орексиновые рецепторы 1-го типа особенно активно экспрессируются в голубом пятне ствола мозга, в участке норадренергических нейронов; орексиновые рецепторы 2-го типа наиболее активно экспрессируются туберомаммиллярном ядре, в участке гистаминовых нейронов. Считается, что влияние орексина на бодрствование в значительной степени опосредовано активацией гистаминергических нейронов туберомаммиллярного ядра, которые экспрессируют орексиновые рецепторы второго типа. Видимо, именно поэтому в регуляции сна/бодрствования орексиновые рецепторы 2-го типа играют ключевую роль, а орексиновые рецепторы 1-го

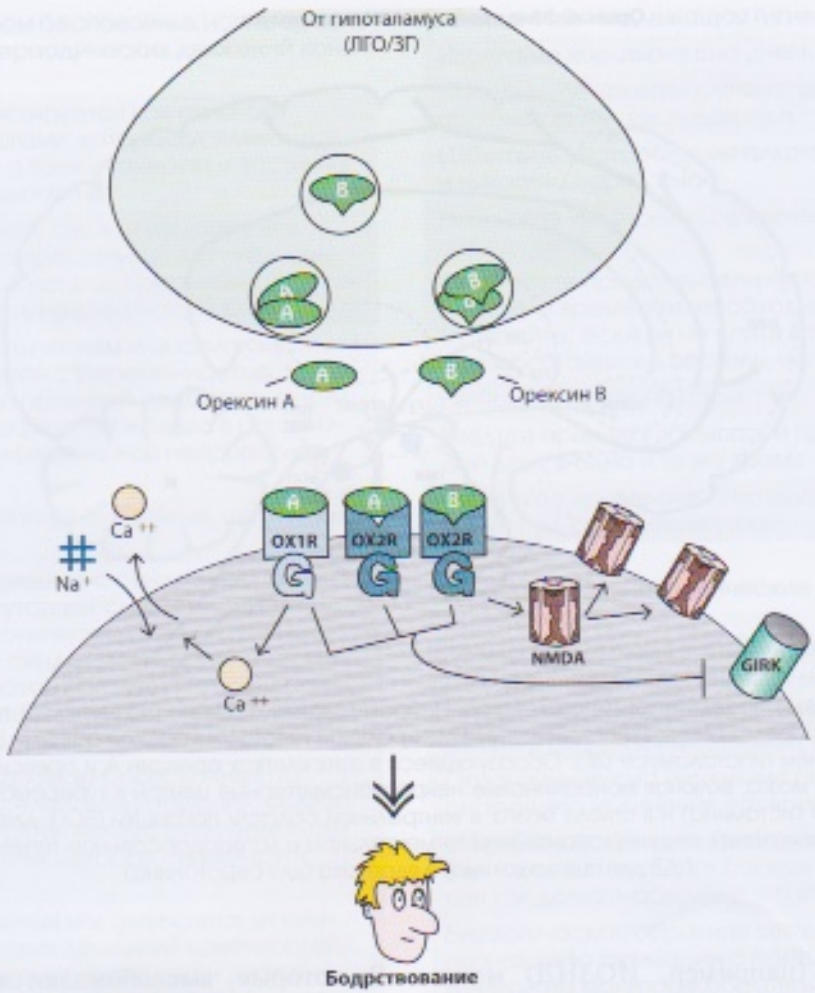


Рис. 11.22. Орексиновые рецепторы. Орексиновая нейротрансмиссия опосредована двумя типами постсинаптических рецепторов, связанных с G-белком — орексиновыми рецепторами 1-го (OX_1R) и 2-го (OX_2R) типов. Орексин А может взаимодействовать как с OX_1-рецепторами, так и с OX_2-рецепторами, тогда как орексин В селективно связывается лишь с OX_2-рецепторами. Связывание орексина А с OX_1-рецепторами приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция, а также к активации натрий-кальциевого обменника. Связывание орексина А и В с OX_2-рецепторами усиливает экспрессию глутаматных NMDA-рецепторов, а также инактивирует связанные с G-белком калиевые каналы внутреннего выпрямления (GIRK, G-protein-regulated inward rectifying potassium channels). Обнаружено, что OX_1-рецепторы особенно активно экспрессируются в норадренергическом голубом пятне, в то время как OX_2-рецепторы активно экспрессируются в гистаминергическом туберомаммиллярном ядре. NMDA — N-метил-D-аспартат

типа — вспомогательную. Помимо регуляции бодрствования и бдительности, орексины также регулируют пищевое поведение и вознаграждение, преимущественно за счет орексиновых рецепторов 1-го типа.

Недостаток орексинов связывают с нарколепсией. Фармакологическое блокирование орексиновых рецепторов изучалось не только в качестве нового механизма снотворного действия, но и в качестве нового подхода к снижению массы тела и лечению злоупотребления психоактивными веществами. В частности, были разработаны и в настоящее время активно изучаются антагонисты орексиновых рецепторов двойного действия (АОРДД), а также селективно действующие антагонисты орексиновых рецепторов 1-го типа (АОР1) и 2-го типа (АОР2) (рис. 11.23). Имеются предварительные данные об эффективности АОРДД, таких как алморексант®, SB-649868 и суворексант при лечении бессонницы, и некоторые из этих препаратов продвигаются вперед в клинических испытаниях, особенно суворексант (на момент *издания перевода данной книги на русский* язык суворексант зарегистрирован в США, клинические исследования SB-649868 продолжаются, а разработка алморексанта® была прекращена. — *Примеч. ред.*). Другие препараты из группы АОРДД включают изучаемые в настоящее время MK-6096, DORA 1, DORA

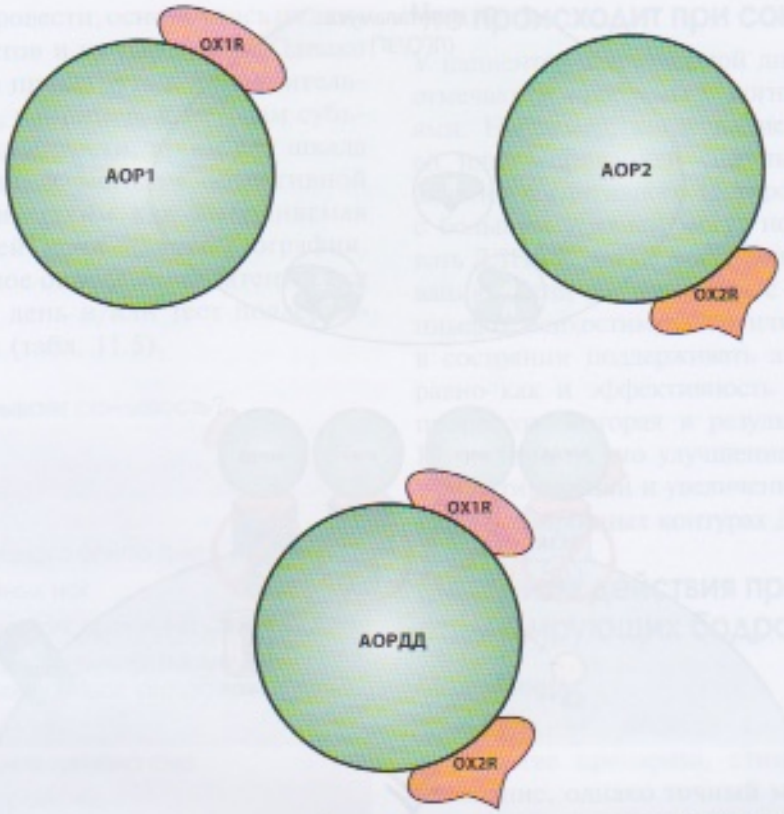


Рис. 11.23. Антагонисты орексиновых рецепторов. В настоящее время некоторые антагонисты орексиновых рецепторов изучаются в качестве снотворных препаратов. Селективно действующие антагонисты орексиновых рецепторов (AOP) могут воздействовать на орексиновые рецепторы 1-го типа (AOP1) и 2-го типа (AOP2). Также изучаются антагонисты орексиновых рецепторов двойного действия (АОРДД), связывающиеся с орексиновыми рецепторами 1-го и 2-го типов

5 и DORA 22. Разрабатываются также селективно действующие AOP. При этом препараты из группы AOP1 (например, SB-334867, SB674042, SB408124, SB410220) оказались не особо эффективными при лечении бессонницы, в то время как препараты из группы AOP2 (например, EMPA, JNJ10394049) продемонстрировали перспективные доклинические предварительные результаты.

Примечательно, что локализация орексиновых рецепторов 1-го и 2-го типов в сочетании с преклиническими данными о недостаточном влиянии некоторых AOP1 на сон, дает основания предполагать, что стимулирующие бодрствование эффекты орексинов опосредованы главным образом орексиновыми рецепторами 2-го типа либо совместной работой орексиновых рецепторов 1-го и 2-го типов (рис. 11.24). Таким образом, в качестве снотворных средств могут использоваться либо АОРДД, действие которых направлено на оба типа рецепторов, либо AOP2, воздействующие на орексиновые рецепторы 2-го типа. AOP1, воздействующие на орексиновые рецепторы 1-го типа, исследуются в настоящее время в качестве возможных препаратов для уменьшения тяги (craving) к психоактивным веществам или к пище (см. обсуждение в главе 14).

В настоящее время считается, что АОРДД суворексант способствует наступлению сна, а также положительно влияет на поддержание сна, не вызывая тех побочных эффектов, которые обычно ожидаются от бензодиазепиновых снотворных средств или Z-препаратов: зависимости, реакций отмены, феномена отдачи, неустойчивой походки, падений, спутанности сознания, амнезии или угнетения дыхания (см. рис. 11.23 и 11.24). Теоретически АОРДД способны вызывать обратимую форму нарколепсии с гипнагогическими галлюцинациями, сонным параличом и катаплексией. Однако подобных явлений до сих пор не наблюдалось. Похоже, что периодическое кратковременное блокирование орексиновых рецепторов хорошо переносится, не вызывая подобного нарколепсии синдрома.

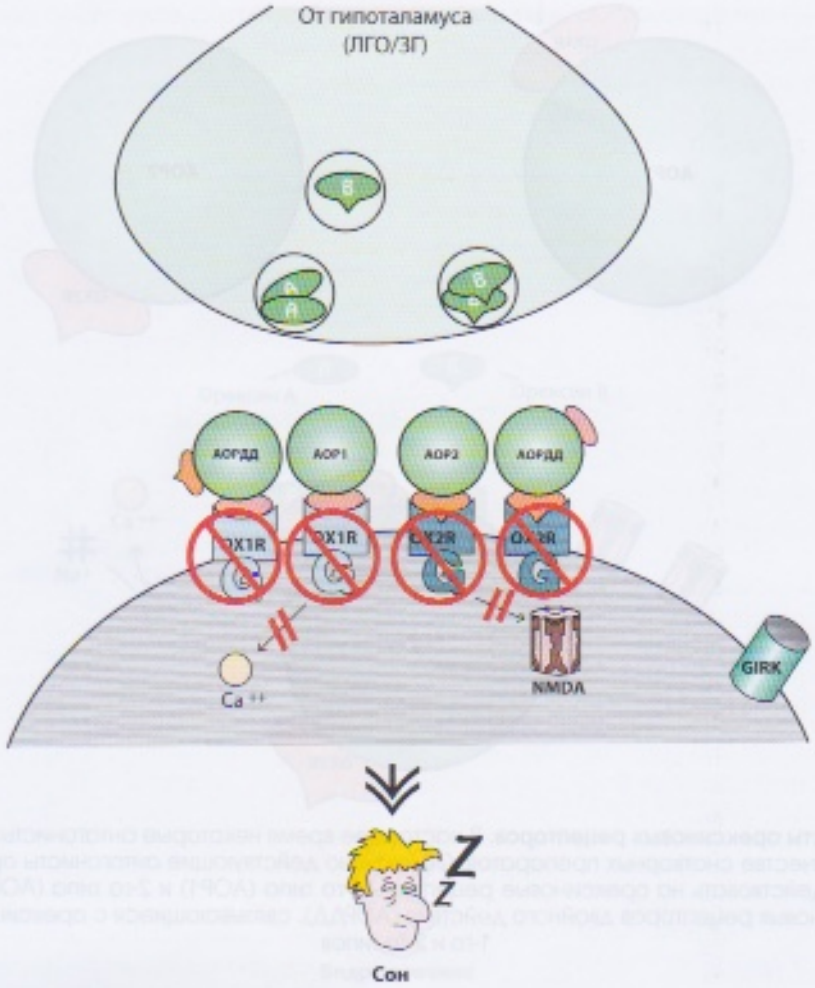


Рис. 11.24. Блокирование орексиновых рецепторов. Предполагается, что блокирование орексиновых рецепторов селективно действующими антагонистами (АОР1 и АОР2), а также антагонистами двойного действия (АОРДД) блокирует возбуждающие эффекты орексиновых нейромедиаторов и, следовательно, стимулирует сон

Чрезмерная дневная сонливость (гиперсомния) и препараты, стимулирующие бодрствование

Что такое сонливость?

Термин «сонливость» иногда используется в качестве синонима гиперсомнии. Здесь мы обсудим чрезмерную дневную сонливость, ее причины, а также ее лечение препаратами, стимулирующими бодрствование: кофеином, модафинилом[P] и психостимуляторами. Наиболее распространенная причина сонливости — это недосыпание, а лечением является сон, а не лекарственные препараты. Другими причинами чрезмерной дневной сонливости могут быть различные расстройства сна, психические расстройства, прием лекарственных препаратов и соматические заболевания (табл. 11.4). В обществе часто недооценивают сон, считая, что на сонливость жалуются лишь слабаки. Специалистам ясно, что чрезмерная дневная сонливость — это не безобидное состояние, которое фактически может даже представлять опасность для жизни. Другими словами, недостаточный сон снижает эффективность действий, равноценное тому, что наблюдается при алкогольном опьянении. Неудивительно, что последствиями этого могут быть дорожно-транспортные происшествия и несчастные случаи со смертельным исходом. Таким образом, на сонливость важно обращать внимание, особенно учитывая тот факт, что при сонливости пациенты зачастую не предъявляют соответствующих жалоб. Комплексная оценка состояния пациентов с сонливостью требует дополнительной информации, которая может быть получена от партнера пациента, особенно от партнера по постели. Оценку большинства

состояний можно провести, основываясь на данных опроса пациентов и их партнеров. Однако иногда необходимо прибегнуть к дополнительным инструментам, например, к методам субъективной оценки сонливости, таким как шкала сонливости Эпворта, к методам объективной оценки сонливости, таким как выполняемая на протяжение всей ночи полисомнография, а также многократное определение латентности сна на следующий день и/или тест поддержания бодрствования (табл. 11.5).

Таблица 11.4. Что вызывает сонливость?

Депривация сна
Расстройства сна
Нарколепсия
Синдром обструктивного апноэ сна
Синдром беспокойных ног
Синдром периодических движений конечностей
Расстройства циркадного ритма (посменная работа, смена часовых поясов, отстроченный сон)
Первичная гиперсомния
Неудовлетворительная гигиена сна
Психическое расстройство
Прием психотропных или других препаратов
Употребление/злоупотребление психоактивными веществами
Соматические заболевания
Ожирение
Инсулинорезистентность/диабет

Таблица 11.5. Как оценить сонливость?

Субъективный метод
Шкала сонливости Эпворта • 8 вопросов для самостоятельной оценки по шкале от 0 до 3
Объективный метод

Многократное определение латентности сна.
• Полисомнография, выполняемая в ночное время.
• Пятикратное предоставление возможности вздремнуть днем, лежа в тихой темной комнате с двухчасовыми интервалами, с указанием не сопротивляться сну.
• Оценка времени, прошедшего до момента наступления сна, определенного с помощью ЭЭГ:
  • максимальное время составляет 20 мин;
  • пациента будят через 15 мин после начала сна

Тест поддержания бодрствования. • Полисомнография, выполняемая в ночное время. • Пятикратное предоставление возможности вздремнуть днем, лежа в тихой темной комнате с двухчасовыми интервалами, с указанием сопротивляться сну. • Часто проводится утром, после выполняемой на протяжение всей ночи полисомнографии

Что происходит при сонливости?

У пациентов с чрезмерной дневной сонливостью отмечаются проблемы с когнитивными функциями. Например, когда пациенты с нарколепсией или депривацией сна пытаются выполнять задания когнитивного тестирования, они обычно с большим усилием могут нормально активировать ДЛПФК, но не могут поддерживать эту активацию. Если же пациенты с нарколепсией принимают психостимулятор или модафинил®, они в состоянии поддерживать активацию ДЛПФК, равно как и эффективность своих когнитивных процессов, которая в результате не снижается. По-видимому, это улучшение является результатом оптимизации и увеличения активности дофамина в нейронных контурах ДЛПФК.

Механизм действия препаратов, стимулирующих бодрствование

Модафинил®

Модафинил® доказал свою эффективность в качестве препарата, стимулирующего бодрствование, однако точный молекулярный механизм его действия до сих пор является предметом дискуссий. Известно, что он относительно избирательно активирует нейроны в туберомаммиллярном ядре и в латеральном гипоталамусе (области головного мозга, стимулирующие бодрствование), что приводит к высвобождению как гистамина, так и орексина. Однако похоже, что активация латерального гипоталамуса и высвобождение орексина не так уж необходимы для реализации действия модафинила®, поскольку данный препарат стимулирует бодрствование даже у тех пациентов, у которых при нарколепсии гипоталамические орексиновые нейроны утрачены. Активация туберомаммиллярного ядра и нейронов латерального гипоталамуса может быть вторичным эффектом, возникающим в результате воздействия модафинила® на дофаминовые нейроны.

Похоже, что наиболее вероятным участком связывания модафинила® является дофаминовый транспортёр (DAT, dopamine transporter, или насос обратного захвата дофамина) (рис. 11.25). Хотя модафинил® является слабым ингибитором дофаминовых транспортёров, концентрация препарата, достигаемая при пероральном приеме, довольно высока и достаточна для того, чтобы оказывать значительное воздействие на дофаминовые транспортёры. Если рассматривать фармакокинетику модафинила®, следует отметить, что концентрация этого препарата в плазме повышается медленно, а потом на протяжение

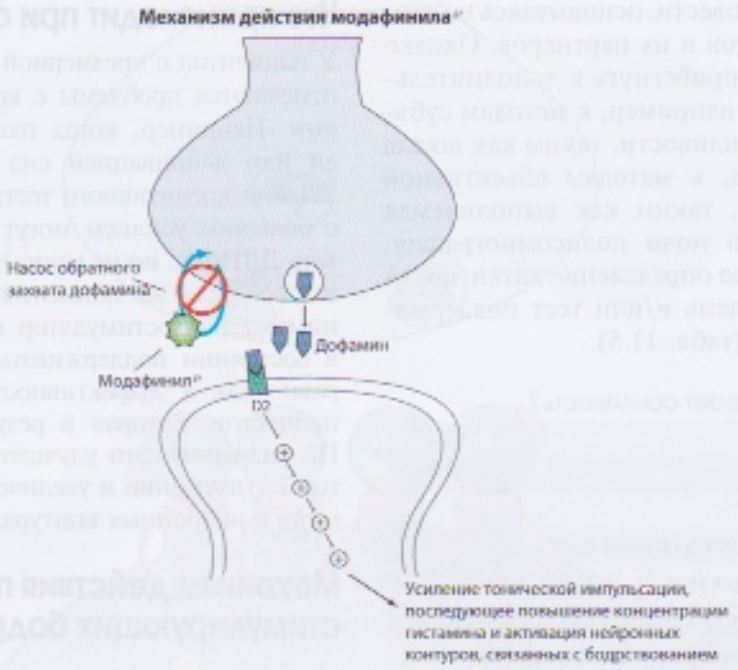


Рис. 11.25. Модафинил®. Точный механизм действия модафинила® на сегодняшний день изучен не до конца. Известно, что модафинил® связывается с дофаминовыми транспортёрами (DAT, dopamine transporter). Низкая аффинность связывания модафинила® с дофаминовыми транспортёрами заставляет усомниться в том, будет ли это связывание достаточным для реализации клинических эффектов, однако высокая концентрация модафинила® в плазме компенсирует его низкую аффинность связывания. Считается, что повышение синаптической концентрации дофамина в результате блокирования дофаминовых транспортёров приводит к усилению тонической импульсации и к развитию последующих эффектов в отношении нейромедиаторов, в том числе связанных с бодрствованием, таких как гистамин и орексин/гипокретин

6–8 ч оказывается на устойчивом уровне, при этом препарат не связывается со всеми дофаминовыми транспортёрами. Все эти свойства могут быть идеальными для усиления тонического действия дофамина, стимулирующего бодрствование (см. рис. 11.25), а не его фазического действия, которое стимулирует подкрепление и злоупотребление (см. обсуждение в главе 14, посвященной злоупотреблению психоактивными веществами). Как только высвобождение дофамина активируется модафинилом®, происходит активация коры головного мозга, что, по-видимому, может привести к последующему высвобождению гистамина из туберомаммиллярного ядра, а в дальнейшем — к активации латерального гипоталамуса с высвобождением орексина, что стабилизирует бодрствование. То же самое, по всей видимости, происходит после приема психостимуляторов, таких как амфетамин и метилфенидат®.

Более новый препарат, стимулирующий бодрствование — это *R*-энантиомер модафинила®, который называется армодафинил® (нувигил®). Армодафинил® достигает пиковых уровней концентрации позднее, его период полувыведения более продолжителен, а концентрация в плазме спустя 6–14 ч после перорального приема более высока, чем при приеме модафинила®, который является рацемической смесью *R*- и *S*-модафинила. Фармакокинетические свойства армодафинила® теоретически должны улучшать его клинический профиль, способствуя большей активации фазической дофаминовой передачи сигнала, а также устраняя необходимость в принятии второй суточной дозы, что отличает данный препарат от рацемического модафинила®.

Психостимуляторы

Двумя основными психостимуляторами, применяемыми в качестве препаратов, стимулирующих бодрствование, являются метилфенидат® и амфетамин, главным образом *d*-амфетамин. В настоящее время доступно множество форм этих психостимуляторов, которые подробно рассматриваются в главе 12, посвященной СДВГ, и в главе 14, посвященной злоупотреблению психоактивными веществами. Амфетамин известен в качестве конкурентного ингибитора и субстрата для дофаминовых транспортёров (DAT, dopamine transporter), а также в качестве стимулятора высвобождения дофамина и ингибитора везикулярных транспортёров моноаминов (VMAT2, vesicular monoamine transporter) в пресинаптических окончаниях дофаминовых нейронов. Метилфенидат® также известен в каче-

стве ингибитора дофаминовых транспортёров, действие которого схоже с действием антидепрессантов из группы ИОЗНД, рассмотренных в главе 7. Механизм действия метилфенидата[Р] также более подробно рассмотрен в главе 12. В дозах, применяемых при лечении сонливости и СДВГ, которые намного ниже доз, используемых зависимыми от психостимуляторов лицами, амфетамин и метилфенидат[Р] также блокируют норадреналиновые транспортёры (NET, norepinephrine transporter), особенно в случае применения лекарственных форм с контролируемым высвобождением. В дозах, применяемых при лечении сонливости и СДВГ, психостимуляторы увеличивают синаптическую доступность дофамина и норадреналина и тем самым способствуют поддержанию бодрствования.

Кофеин

Кофеин — это удивительный безрецептурный препарат, входящий в состав многих напитков. Как же он действует? Изначально считалось, что кофеин ингибирует фермент фосфодиэстеразу. Однако в настоящее время исследователи приходят к выводу, что кофеин действует главным образом в качестве антагониста эндогенных нейромедиаторов, называемых пуринами, наиболее важный из них — аденозин, при этом действие осуществляется на пуриновых рецепторах (рис. 11.26). Некоторые пуриновые рецепторы функционально связаны с дофаминовыми рецепторами таким образом, что при связывании аденозина со своим рецептором возникает антагонизм в отношении D_2-рецепторов (см. рис. 11.26, части А и Б). Поэтому не удивительно,

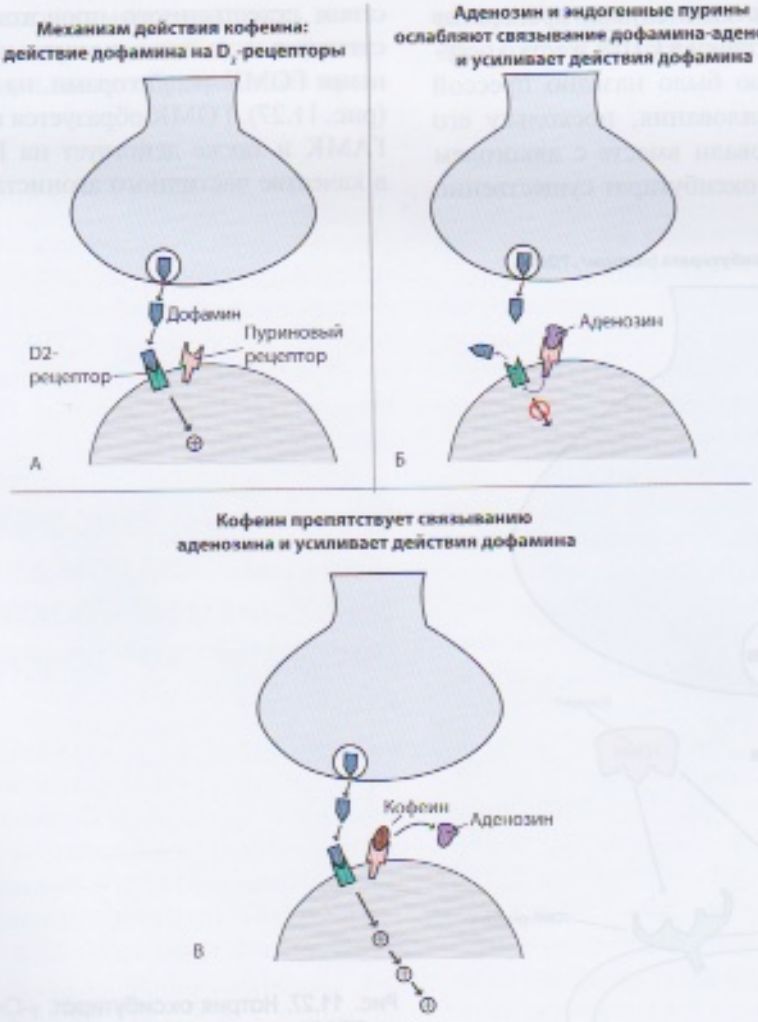


Рис. 11.26. Кофеин. Кофеин является антагонистом пуриновых рецепторов и, в частности, аденозиновых рецепторов. (А) Эти рецепторы функционально связаны с определенными постсинаптическими дофаминовыми рецепторами, такими как дофаминовые рецепторы 2-го типа (D_2), с которыми связывается дофамин, оказывая стимулирующее действие. (Б) Когда аденозин связывается со своими рецепторами, это приводит к ослаблению чувствительности D_2-рецепторов. (В) Антагонизм кофеина в отношении аденозиновых рецепторов препятствует связыванию с ними аденозина, что может усиливать дофаминергические действия

что присутствие кофеина — антагониста аденозина — косвенно стимулирует действие дофамина (см. рис. 11.26, В).

γ-Оксимасляная кислота

Помимо самой ГОМК специалистам известна ее натриевая соль, натрия оксибутират, выпускаемая в качестве лекарственного препарата под торговым названием ксирем®. Этот препарат одобрен для лечения чрезмерной дневной сонливости, связанной с нарколепсией, а также для лечения катаплексии. Натрия оксибутират стимулирует бодрствование, по-видимому, за счет существенного воздействия на медленноволновой сон ночью, благодаря чему на следующий день пациент чувствует себя более отдохнувшим и более бодрым. В связи с потенциалом развития злоупотребления и довольно яркой историей, натрия оксибутират внесен в список препаратов особого учета, и его поставки в США жестко регулируются. Это вещество было названо прессой наркотиком для изнасилования, поскольку его периодически использовали вместе с алкоголем для этой цели. Натрия оксибутират существенно усиливает медленноволновой сон и сопровождающий его выброс гормона роста (соматотропина). В связи с этим данный препарат принимали (и злоупотребляли им) легкоатлеты для улучшения спортивных показателей. Особенно актуально это было в 1980-х годах, когда натрия оксибутират продавался без рецепта в магазинах здорового питания. ГОМК применяется в некоторых европейских странах в качестве препарата для лечения алкоголизма. В связи с наблюдаемым усилением медленноволнового сна, с недавнего времени ГОМК начали применять для лечения нарколепсии и катаплексии. Иногда ГОМК применяется офф-лейбл при лечении резистентных случаев фибромиалгии (см. главу 10, в которой обсуждаются болевые синдромы, такие как фибромиалгия, и их лечение).

Собственно говоря, ГОМК является веществом естественного происхождения; оно присутствует в головном мозге наряду с собственными ГОМК-рецепторами, на которые действует (рис. 11.27). ГОМК образуется из нейромедиатора ГАМК и также действует на $ГАМК_B$-рецепторы в качестве частичного агониста (см. рис. 11.27).

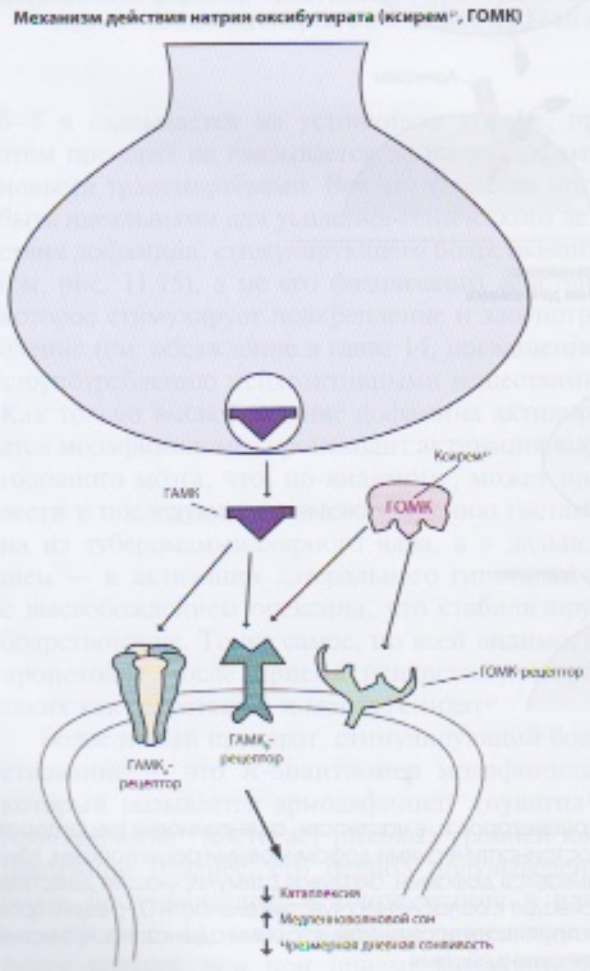


Рис. 11.27. Натрия оксибутират. γ-Оксимасляная кислота (ГОМК, также называемая оксибутират; помимо этого известна ее натриевая соль, натрия оксибутират) образуется из нейромедиатора ГАМК и действует на $ГАМК_B$-рецепторы в качестве частичного агониста. Натрия оксибутират, по-видимому, усиливает медленноволновой сон. Данный препарат был одобрен для применения при катаплексии и чрезмерной сонливости. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

Заключение

Нейробиология бодрствования связана с системой активации, которая в качестве компонентов восходящей ретикулярной активирующей системы использует пять нейромедиаторов: гистамин, дофамин, норадреналин, ацетилхолин и серотонин. Сон и бодрствование также регулируются гипоталамическим переключателем сна и бодрствования с нейронами, стимулирующими бодрствование, которые расположены в туберомаммиллярном ядре и используют в качестве нейромедиатора гистамин, а также с нейронами, стимулирующими сон, которые расположены в вентролатеральном преоптическом ядре и используют в качестве нейромедиатора ГАМК. Обе группы нейронов стабилизируются пептидными нейромедиаторами орексином А и В. В данной главе были рассмотрены синтез, метаболизм, рецепторы и проводящие пути нейромедиатора гистамина, а также образованные орексиновыми нейронами проводящие пути и их рецепторы. Также кратко рассмотрены бессонница и механизмы действия ряда снотворных средств, начиная от бензодиазепинов и заканчивая популярными Z-препаратами, которые действуют в качестве положительных аллостерических модуляторов $ГАМК_A$-рецепторов. К другим снотворным средствам относятся тразодон, мелатонинергические и антигистаминные препараты, а также АОРДД, которые в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний.

Также кратко была рассмотрена чрезмерная дневная сонливость и механизмы действия препаратов, стимулирующих бодрствование: модафинила®, кофеина и психостимуляторов. Кроме того, были рассмотрены действия ГОМК и ряда новых, находящихся на этапе клинической разработки лекарственных препаратов, стимулирующих сон и бодрствование.

Глава 12

Синдром дефицита внимания и гиперактивности и его лечение

Симптомы и нейронные контуры: синдром дефицита внимания и гиперактивности как расстройство префронтальной коры 518

Синдром дефицита внимания и гиперактивности как расстройство, связанное с неэффективной дофаминовой и норадреналиновой настройкой префронтальной коры 524

Развитие нервной системы и синдром дефицита внимания и гиперактивности 531

Лечение 536

Какие симптомы следует лечить в первую очередь? 536

Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности психостимуляторами 537

Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности норадренергическими препаратами 547

Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности в будущем 553

Заключение 554

СДВГ все чаще рассматривают не только как расстройство внимания или как психическое расстройство, характерное исключительно для детского возраста. Смена парадигм приводит к изменению подходов к лечению всего спектра симптомов СДВГ, от невнимательности до импульсивности. В данной главе будет представлен обзор психофармакологии СДВГ, кратко будут рассмотрены симптомы СДВГ. Также будут рассмотрены механизмы действия применяемых при лечении СДВГ психостимуляторов и препаратов, не являющихся стимуляторами. Для ознакомления с подробными клиническими описаниями, а также с формальными критериями диагностики СДВГ и оценки его симптомов читателю следует обратиться к соответствующим справочным источникам. Здесь акцент будет сделан на том, как различные нейронные контуры головного мозга и их нейромедиаторы связаны с различными симптомами СДВГ и коморбидных состояний. Также будет рассмотрено, каким образом эти связи соотносятся с эффективным психофармакологическим лечением. Цель данной главы — ознакомление читателя с представлениями о клинических и биологических аспектах внимания, импульсивности и гиперактивности, а также освещение некоторых аспектов, связанных с лечением взрослых пациентов с СДВГ. Чтобы получить подробную информацию о дозах, побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях, а также о других вопросах, связанных с применением в клинической практике лекарственных препаратов для лечения СДВГ, читателю следует обратиться к лекарственным справочникам (таким как *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*).

Симптомы и нейронные контуры: синдром дефицита внимания и гиперактивности как расстройство префронтальной коры

СДВГ проявляется триадой симптомов: невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью (рис. 12.1). В настоящее время считается, что все эти симптомы отчасти связаны с нарушениями работы различных нейронных контуров, в состав которых входят нейроны префронтальной коры (рис. 12.2–12.8). В частности, наиболее значимые симптомы нарушения внимания при СДВГ, такие как исполнительная дисфункция (нарушения исполнительных функций), а также неспособность удерживать внимание и, таким образом, решать задачи, связывают с неэффективной обработкой информации в ДЛПФК (см. рис. 12.2, 12.3, 12.7). Отслеживать активность ДЛПФК у живых пациентов

Рис. 12.1. Симптомы синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Существуют три основные категории симптомов, связанных с синдромом дефицита внимания и гиперактивности: невнимательность, гиперактивность и импульсивность. Невнимательность можно разделить на нарушения избирательного внимания, нарушения длительно удерживаемого произвольного внимания и нарушения способности решать задачи

Рис. 12.2. Сопоставление симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) с нейронными контурами. Принято считать, что нарушения избирательного внимания связаны с неэффективной обработкой информации в дорсальной передней поясной коре (ДППК), в то время как нарушения длительно удерживаемого произвольного внимания связаны с неэффективной обработкой информации в дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК). Гиперактивность может быть связана с нарушениями в префронтальной моторной коре, а импульсивность — в орбитофронтальной коре

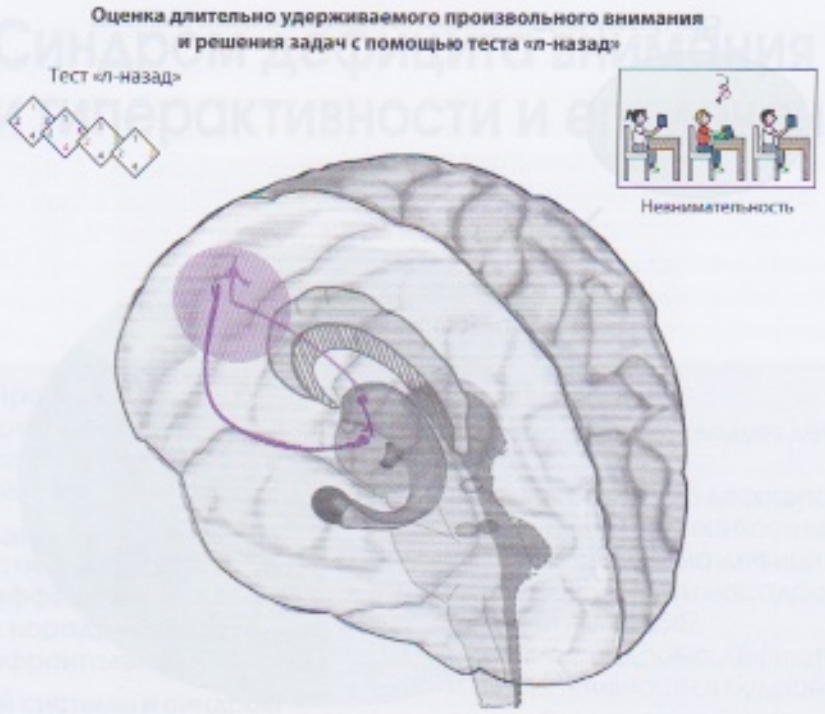


Рис. 12.3. Длительно удерживаемое произвольное внимание и решение задач: тест «*n*-назад». Длительно удерживаемое произвольное внимание гипотетически опосредуется кортико-стриато-таламо-кортикальной петлей, которая включает нейроны дорсолатеральной префронтальной коры и проецируется в полосатое тело. Неэффективная активация дорсолатеральной префронтальной коры может приводить к трудностям с выполнением или завершением заданий, дезорганизации, а также к проблемам с выполнением деятельности, требующей продолжительных умственных усилий. Для оценки уровня длительно удерживаемого произвольного внимания и способности к решению задач используют такие методики, как тест «n-назад». При выполнении варианта данной задачи «0-назад» испытуемый смотрит на цифру, показанную на экране, и нажимает на соответствующую кнопку, указывая, что это за цифра. При выполнении варианта «1-назад», испытуемый смотрит на первую цифру, а когда появляется вторая цифра, он должен нажать на кнопку, соответствующую первой цифре. Чем выше значение «n», тем выше сложность теста

можно с помощью фМРТ головного мозга, выполняемой во время решения пациентом когнитивной задачи под названием тест «*n*-назад» (пояснения на рис. 12.3). Нарушения активации этой области головного мозга характерны не только для СДВГ, но и для многих других психических расстройств, при которых отмечается исполнительная дисфункция, включая шизофрению (обсуждается в главе 4), большое депрессивное расстройство (обсуждается в главе 6), манию (обсуждается в главе 6), тревожные расстройства (обсуждаются в главе 9), болевые синдромы (обсуждаются в главе 10), а также расстройства сна и бодрствования (обсуждаются в главе 11). Таким образом, неэффективная обработка информации в этом специфическом нейронном контуре ДЛПФК при воздействии на него когнитивной нагрузки может быть связана с одними и теми же симптомами, наблюдающимися при различных психических расстройствах. Вот почему диагностика в психиатрии в настоящее время переходит от категориального описания синдромов, которые представляют собой сочетания различных симптомов (как в DSM и МКБ), к описанию отдельных доменов симптомов (например, исполнительная дисфункция), являющихся общими для многих психических расстройств. Такой подход носит название «Исследовательские критерии доменов» (Research Domain Criteria, RDoC). Благодаря исследовательским критериям доменов диагностические классификации в будущем будут больше связаны с данными нейровизуализации и генетическими находками.

Другим симптомом СДВГ является *избирательная* невнимательность, или неспособность сфокусироваться, которая отличается от описанной выше исполнительной дисфункции. Трудности с фокусированием внимания, по-видимому, связаны с неэффективной обработкой информации в другой области головного мозга — в дорсальной передней поясной коре (см. рис. 12.2, 12.4, 12.7). Последнюю можно активировать с помощью заданий на избирательное внимание,

Рис. 12.4. Избирательное внимание: тест Струпа. Избирательное внимание гипотетически опосредуется кортико-стриато-таламо-кортикальной петлей, которая берет начало в дорсальной передней поясной коре и проецируется сначала в стриарный комплекс, затем в таламус, и обратно в дорсальную переднюю поясную кору. Неэффективная активация дорсальной передней поясной коры может привести к развитию ряда симптомов: пациент уделяет недостаточно внимания деталям, делает ошибки из-за невнимательности, не слушает, теряет предметы, отвлекается и забывает о различных вещах. Примером задачи, в ходе выполнения которой задействуется избирательное внимание и, таким образом, активируется дорсальная передняя поясная кора, является тест Струпа. При его выполнении испытуемые должны назвать цвет, которым написано слово вместо того, чтобы называть само слово. В представленном здесь случае слово «голубой» написано оранжевым цветом, поэтому правильным будет ответ «оранжевый», в то время как ответ «голубой» будет неправильным

таких как тест Струпа (пояснения на рис. 12.4). Пациенты с СДВГ могут быть либо неспособны к активации дорсальной передней поясной коры при необходимости сфокусировать внимание, либо они активируют эту область головного мозга крайне неэффективно, со значительными усилиями и легкой утомляемостью.

Предполагается, что у пациентов с СДВГ неэффективно функционирование и других областей префронтальной коры. Речь идет об орбитофронтальной коре, связанной с симптомами импульсивности (см. рис. 12.2, 12.5, 12.7), и дополнительной моторной области, связанной с симптомами моторной гиперактивности (см. рис. 12.2, 12.6, 12.7). Считается, что орбитофронтальная кора связана с разнообразными симптомами, имеющими место при различных психических расстройствах, включая импульсивность при СДВГ (см. рис. 12.2, 12.5, 12.7), импульсивность и проявления насилия при шизофрении (обсуждается в главе 4), суицидальные тенденции при депрессии (обсуждается в главе 6), импульсивность при мании (обсуждается в главе 6), а также импульсивность/компульсивность при злоупотреблении психоактивными веществами (обсуждается в главе 14). Симптомы импульсивности, наблюдающиеся при других психических расстройствах (которые при СДВГ зачастую являются коморбидными), также гипотетически связаны с орбитофронтальной корой. К данным психическим расстройствам относится расстройство поведения (conduct disorder), оппозиционно-вызывающее расстройство (oppositional defiant disorder) и биполярное расстройство (рис. 12.8). Импульсивность подробно обсуждается в главе 14 (см. табл. 14.1–14.8, а также рис. 14.1–14.5).

Импульсивность опосредуется орбитофронтальной корой

Импульсивность

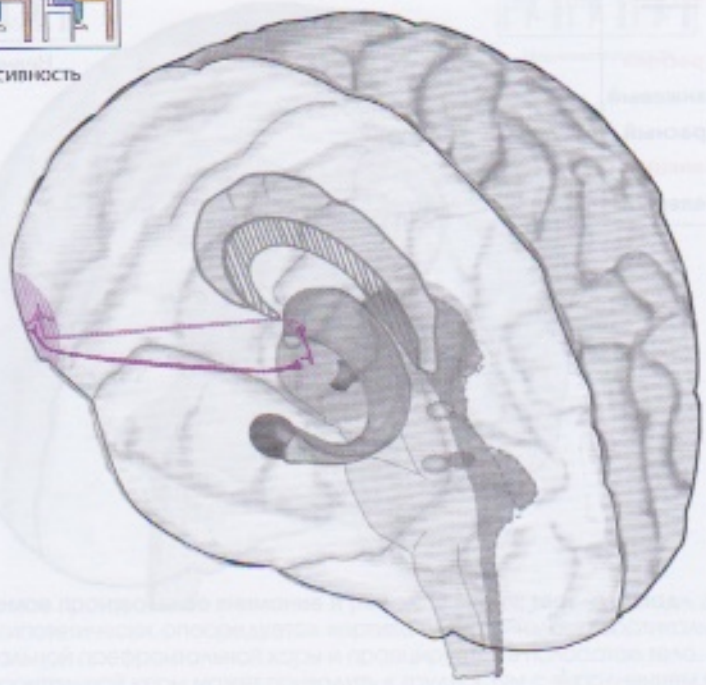


Рис. 12.5. Импульсивность. Она связана с кортико-стриато-таламо-кортикальной петлей, которая включает нейроны орбитофронтальной коры, полосатого тела и таламуса. Пациенты с симптомами импульсивности при синдроме дефицита внимания и гиперактивности чрезмерно разговорчивы, часто говорят лишнее, не в состоянии дождаться своей очереди, перебивают

Двигательная гиперактивность опосредуется префронтальной корой

Гиперактивность

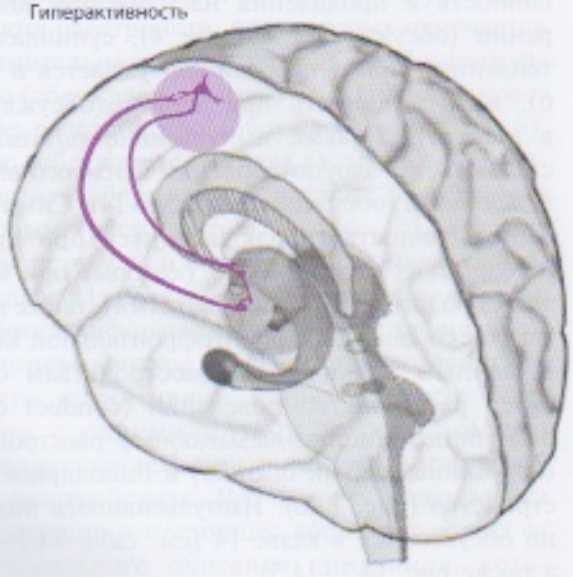


Рис. 12.6. Гиперактивность. Двигательная активность, гиперактивность, а также психомоторное возбуждение или заторможенность опосредуются кортико-стриато-таламо-кортикальной петлей, идущей от префронтальной моторной коры к скорлупе (латеральная область полосатого тела), затем к таламусу и возвращающейся обратно в префронтальную моторную кору. Дети с симптомами гиперактивности при синдроме дефицита внимания и гиперактивности не в состоянии усидеть на одном месте, часто встают со своего места, бегают/лазают, находятся в постоянном движении и не могут спокойно играть

Рис. 12.7. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ): расстроенная префронтальная кора. Гипотетически в формирование симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности вовлечены различные области головного мозга. Считается, что нарушение функций орбитофронтальной коры (ОФК) приводит к импульсивности или гиперактивности. Ненадлежащая настройка дорсолатеральной префронтальной коры или дорсальной передней поясной коры может привести к развитию нарушений длительно удерживаемого произвольного внимания или избирательного внимания соответственно. Становится ясно, что нарушения функционирования в специфических областях головного мозга приводят к развитию специфических симптомов. Так, аномалии функционирования орбитофронтально-лимбических мотивационных нейронных сетей наблюдаются у детей с расстройством поведения (conduct disorder), в то время как нарушения функционирования дорсолатеральных когнитивных нейронных сетей наблюдаются у детей с нарушениями длительно удерживаемого произвольного внимания

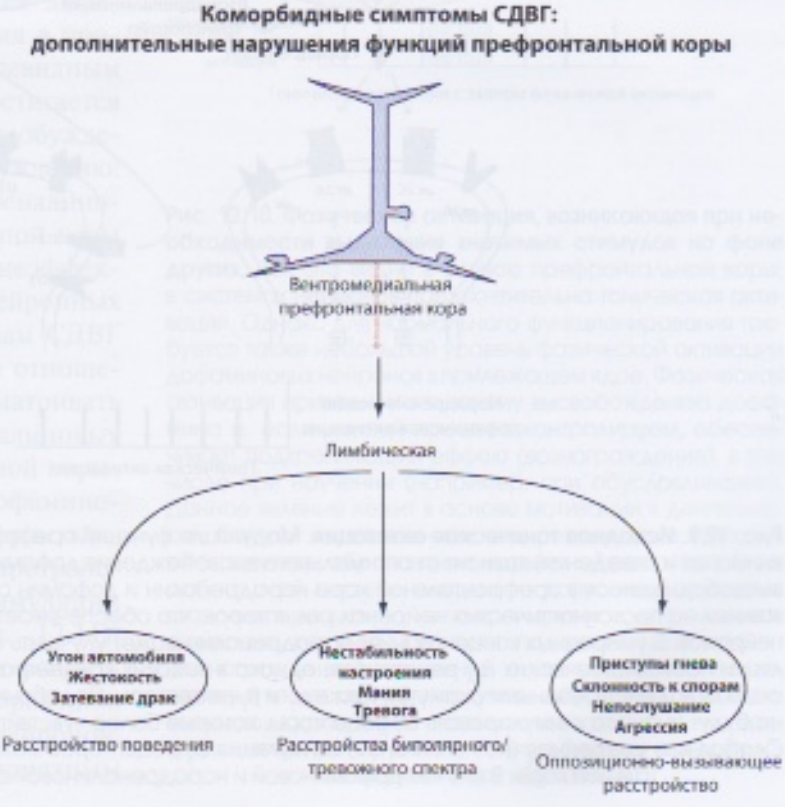


Рис. 12.8. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и коморбидные симптомы. Коморбидные состояния, связанные с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, часто являются результатом похожих или дополнительных нарушений функций префронтальной кортико-лимбической сети. Как у детей, так и у взрослых с СДВГ встречаются различные коморбидные расстройства настроения, при этом предполагается, что симптомы данных расстройств у взрослых могут быть особенно инвалидизирующими, если коморбидные состояния присутствовали уже в детском возрасте. Это подчеркивает важность лечения всех имеющихся симптомов у пациентов младшего возраста с СДВГ, чтобы максимально увеличить их шанс на нормальную взрослую жизнь

Синдром дефицита внимания и гиперактивности как расстройство, связанное с неэффективной дофаминовой и норадреналиновой настройкой префронтальной коры

При выполнении когнитивных заданий, требующих внимательности и задействования исполнительных функций, у пациентов с СДВГ обычно не происходит надлежащей активации участков префронтальной коры. Результаты некоторых исследований дают основание полагать, что причина данного явления состоит в нарушении регуляция дофамина и норадреналина, что препятствует нормальной настройке пирамидных нейронов в префронтальной коре. На исходном уровне нормальная активность дофаминовых и порадреналиновых нейронов считается медленной и тонической, при этом стимулируется лишь небольшое количество рецепторов на постсинаптических нейропах, обеспечиваются оптимальная передача сигнала и активация последующих нейронов (рис. 12.9). Умеренное высвобождение норадреналина гипотетически должно улучшать функционирование префронтальной коры за счет стимуляции постсинаптических α_{2A}-рецепторов. Интенсивное высвобождение норадреналина приведет к нарушению рабочей памяти, поскольку вовлеченными окажут-

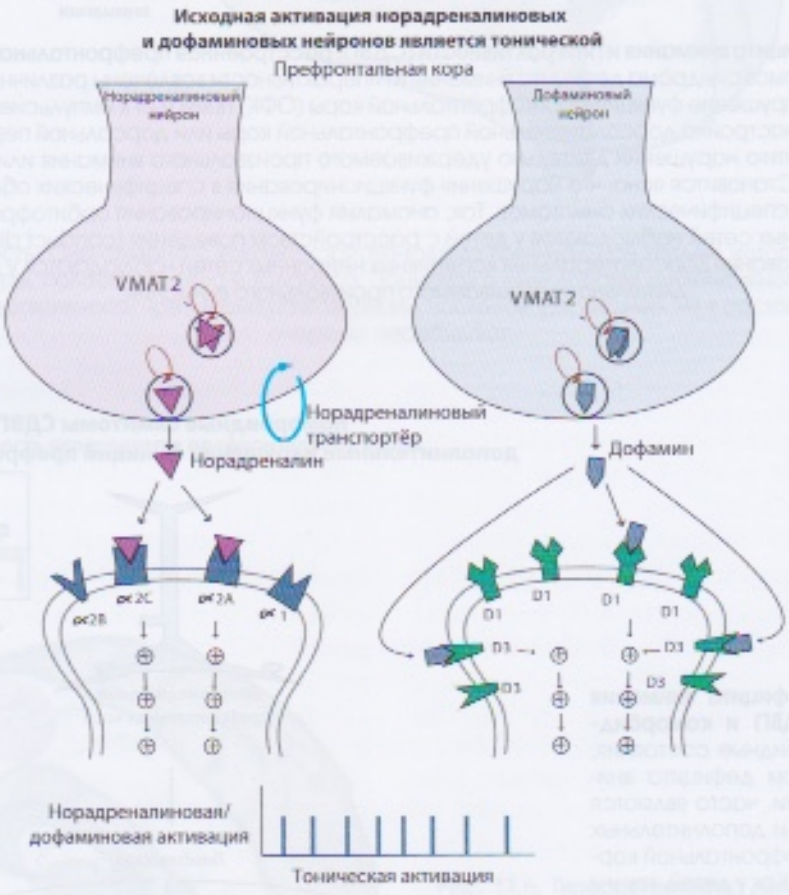


Рис. 12.9. Исходная тоническая активация. Модуляция функций префронтальной коры (и, следовательно, регуляция внимания и поведения) зависит от оптимального высвобождения дофамина и норадреналина. В нормальных условиях высвободившиеся в префронтальной коре норадреналин и дофамин стимулируют небольшое количество расположенных на постсинаптических нейронах рецепторов, что обеспечивает нормальную передачу сигнала и активацию нейронов. В умеренных концентрациях норадреналин может улучшить функции префронтальной коры за счет стимуляции постсинаптических α_{2A}-рецепторов, однако в высоких концентрациях он может ухудшить рабочую память, поскольку задействованными окажутся также α_1- и β_1-рецепторы. Подобным образом умеренные концентрации дофамина будут сначала стимулировать D_3-рецепторы, которые более чувствительны к дофамину, нежели рецепторы D_1 и D_2. Слабая или умеренная (но не сильная) стимуляция D_1-рецепторов может благоприятно влиять на функции префронтальной коры. В случае дофаминовой и норадреналиновой систем главное — это умеренность

ся также α_1- и β_1-рецепторы (см. рис. 12.9). Подобным образом, умеренное высвобождение дофамина будет сначала стимулировать D_3-рецепторы, поскольку они более чувствительны к дофамину, нежели рецепторы D_1 и D_2 (см. рис. 12.9). Стимуляция D_3-рецепторов на низком или на умеренном уровне (но не на высоком), по-видимому, благоприятна для оптимального функционирования префронтальной коры.

Дофаминовые нейроны способны к залповому возбуждению, которое иначе называется фазическим (рис. 12.10). Полагают, что фазическое высвобождение дофамина обеспечивает подкрепляющий эффект (вознаграждение), в том числе при научении (например, при обусловливании). Это лежит в основе мотивации к таким богатым естественными подкрепляющими стимулами видам деятельности, как образование, общественное признание, карьерный рост, социальные и семейные отношения и прочие. Когда фазическая дофаминовая система оказывается захвачена наркотиками, становится возможна неконтролируемая дофаминовая активация, которая усиливает подкрепляющий эффект (вознаграждение), связанный с употреблением психоактивного вещества, что приводит к компульсивному поведению, такому как безрассудный саморазрушительный поиск наркотика (обсуждается в главе 14). Таким образом, для надлежащего функционирования этой сложной системы необходима тонкая настройка дофаминового пути системы вознаграждения в прилежащем ядре и его связей с миндалевидным телом и префронтальной корой, что достигается за счет низкого уровня фазического возбуждения по отношению к тоническому возбуждению.

Дисбаланс в дофаминовых и норадреналиновых нейронных контурах префронтальной коры при СДВГ, по-видимому, приводит к неэффективной обработке информации в этих нейронных контурах и, следовательно, к симптомам СДВГ (как это показано на рис. 12.2–12.8 в отношении *нейронных контуров*). Если рассматривать данный вопрос на уровне норадреналиновых и дофаминовых *синапсов* префронтальной коры, недостаточная передача сигналов в дофаминовых и норадреналиновых путях префронтальной коры проявляется ослаблением нейротрансмиссии, а значит, уменьшением стимуляции постсинаптических рецепторов (рис. 12.11). Лекарственные препараты, способные усилить высвобождение этих двух нейромедиаторов либо усилить тоническое возбуждение этих нейронов, гипотетически будут обладать благоприятным

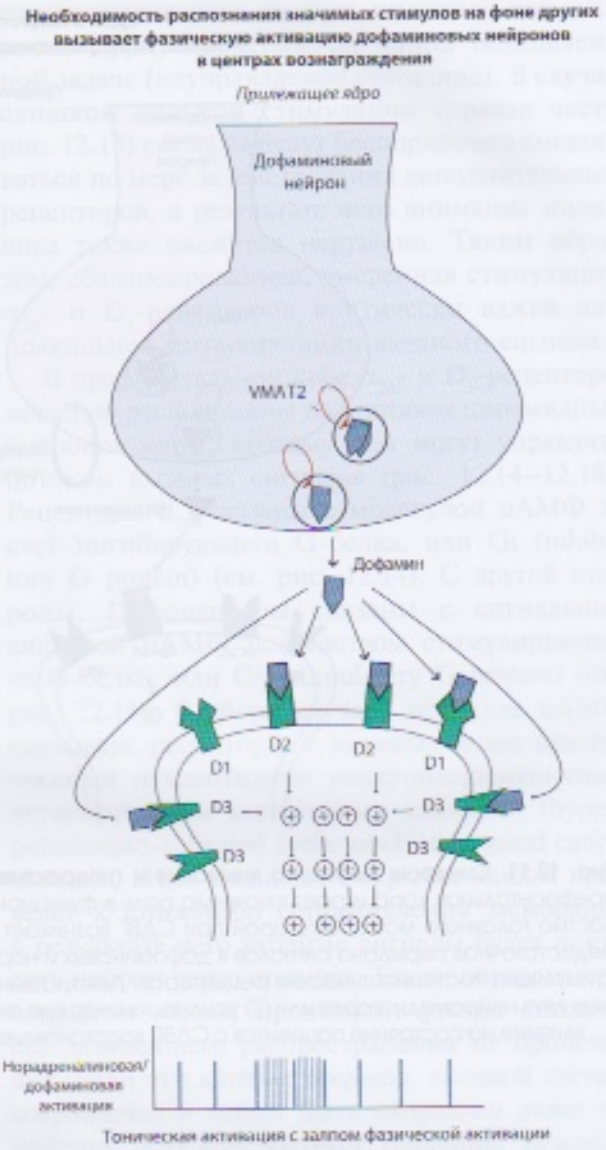


Рис. 12.10. Фазическая активация, возникающая при необходимости выделения значимых стимулов на фоне других. Как это видно в случае префронтальной коры, в системах нейронов предпочтительна тоническая активация. Однако для нормального функционирования требуется также небольшой уровень фазической активации дофаминовых нейронов в прилежащем ядре. Фазическая активация приводит к залповому высвобождению дофамина и, если данный процесс контролируем, обеспечивает подкрепляющий эффект (вознаграждение), в том числе при научении (например, при обусловливании). Данное явление лежит в основе мотивации к деятельности, богатой естественными подкрепляющими стимулами (например, образование, карьерный рост и пр.). Если работа этой системы выходит за допустимые пределы, становится возможна неконтролируемая дофаминовая активация, которая усиливает подкрепляющий эффект (вознаграждение), связанный с употреблением психоактивных веществ. В таком случае нейронные контуры системы вознаграждения оказываются захвачены, что приводит к неконтролируемому компульсивному поведению, такому как поиск наркотиков

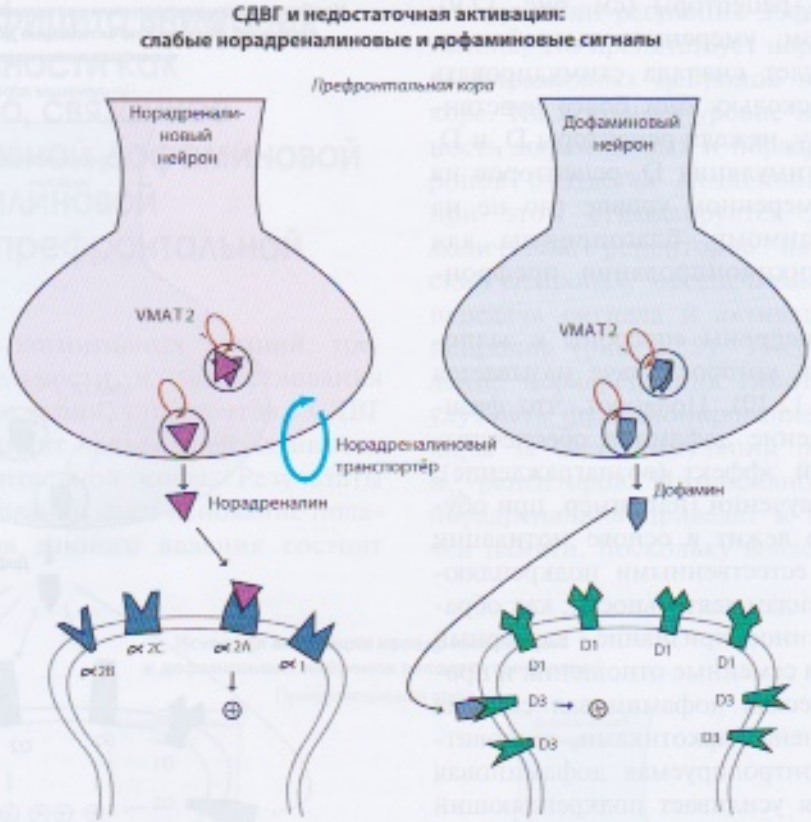


Рис. 12.11. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и недостаточная активация. Помимо того, что префронтальная кора играет ключевую роль в функционировании путей активации, она также считается главной областью головного мозга, в которой при СДВГ возникает дисбаланс в норадреналиновой и дофаминовой системах. Недостаточная передача сигналов в дофаминовых и норадреналиновых проводящих путях проявляется ослаблением стимуляции постсинаптических рецепторов. Лекарственные препараты, которые смогут (1) усилить высвобождение этих двух нейромедиаторов или (2) усилить тоническую активацию этих нейронов, гипотетически окажут положительное влияние на состояние пациентов с СДВГ, восстанавливая оптимальный уровень активности префронтальной коры

эффектом при СДВГ благодаря возвращению оптимального уровня активности префронтальной коры. С другой стороны, СДВГ гипотетически также может быть связан с избыточной передачей сигналов в дофаминовых и норадреналиновых путях префронтальной коры, особенно у подростков и взрослых (рис. 12.12). Так, норадреналиновые и дофаминовые нейронные контуры префронтальной коры могут активироваться при воздействии стресса, что приводит к высоким уровням высвобождения дофамина и норадреналина, а в итоге — к чрезмерной фазической норадреналиновой и дофаминовой активации (см. рис. 12.12). Такая чрезмерная норадреналиновая и дофаминовая нейротрансмиссия может стать основой для развития СДВГ и коморбидных с ним зависимостей от наркотиков или алкоголя, импульсивности, невнимательности и тревоги, особенно у подростков и взрослых.

Можно ли сказать, что в случае слишком высоких или слишком низких концентраций дофамина и норадреналина префронтальная кора оказывается расстроена, подобно музыкальному инструменту? Ответ, вероятно, состоит в том, что как чрезмерная, так и недостаточная норадреналиновая и дофаминовая стимуляция могут привести к неэффективной обработке информации. Это связано с тем, что для нормальной работы префронтальной коры находящиеся в ней пирамидные нейроны должны быть настроены, то есть необходима именно умеренная (не слишком сильная и не слишком слабая) стимуляция α_{2A}-рецепторов норадреналином и D_1-рецепторов дофамином. Теоретически роль норадреналина заключается в усилении входного сигнала за счет усиления межнейрональных связей в префронтальных нейронных сетях, в то время как роль дофамина состоит

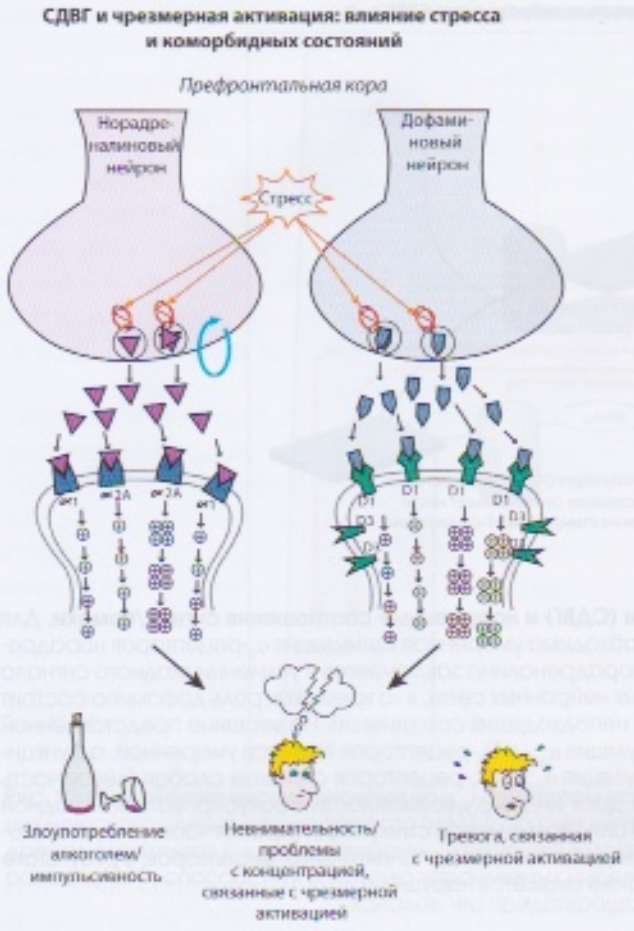


Рис. 12.12. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и чрезмерная активация. Не получающие лечения взрослые пациенты с СДВГ часто могут испытывать стресс, пытаясь справиться с симптомами своего расстройства и достичь при этом таких же результатов, как и их сверстники. К сожалению, стресс может активировать норадреналиновые и дофаминовые нейронные контуры префронтальной коры, что приводит к чрезмерной фазической норадреналиновой и дофаминовой активации. Такая избыточная норадреналиновая и дофаминовая нейротрансмиссия может быть предвестником развития импульсивности, невнимательности и коморбидных расстройств, связанных с СДВГ, таких как тревога и злоупотребление психоактивными веществами. Это подчеркивает точку зрения, что для достижения благоприятного исхода у этих пациентов, необходимо лечение всех коморбидных расстройств

в уменьшении помех за счет предотвращения образования неподходящих соединений. Оптимальное функционирование пирамидных клеток отмечается на вершине перевернутой U-образной кривой, представленной на рис. 12.13, когда имеет место умеренная стимуляция α_{2A}- и D_1-рецепторов. Если стимуляция α_{2A}- и D_1-рецепторов слишком слабая (левая часть рис. 12.13), все входные сигналы будут одинаковыми, что не даст индивиду возможности сфокусироваться на одной определенной задаче (неуправляемое внимание). В случае слишком сильной стимуляции (правая часть рис. 12.13) сигналы будут беспорядочно смешиваться по мере задействования дополнительных рецепторов, в результате чего внимание индивида также окажется нарушено. Таким образом, сбалансированная, умеренная стимуляция α_{2A}- и D_1-рецепторов критически важна для правильной интерпретации входного сигнала.

В префронтальной коре α_{2A}- и D_1-рецепторы зачастую расположены на шипиках пирамидных нейронов коры, поэтому они могут управлять потоком входных сигналов (рис. 12.14–12.18). Рецепторы α_{2A} связаны с молекулой цАМФ за счет ингибирующего G-белка, или Gi (inhibitory G protein) (см. рис. 12.14). С другой стороны, D_1-рецепторы связаны с сигнальной системой цАМФ посредством стимулирующего G-белка, или Gs (stimulatory G protein) (см. рис. 12.14). В обоих случаях молекула цАМФ связывает рецепторы с управляемыми циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемыми катионными каналами (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels, HCN channels). Открытие канала приведет к снижению сопротивления мембраны, в результате чего входные сигналы будут покидать нейрон через шипики. Таким образом, при открытом канале происходит утечка сигнала, его дальнейшего распространения не происходит. Если эти каналы закрыты, входной сигнал сохраняется и может быть направлен далее по нейрону, что способствует усилению межнейрональных связей нейронной сети со схожими нейронами, а также приводит к надлежащей передаче сигнала и адекватному ответу.

Когда норадреналин или норадренергический агонист свяжется с α_{2A}-рецептором, активированная система, связанная с ингибирующим G-белком, будет ингибировать цАМФ, способствуя закрытию управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов (рис. 12.15). Закрытие канала позволит сигналу пройти через шипик в нейрон, что усилит связи нейронной сети со схожими нейронами (см. рис. 12.15). Таким образом, стимуляция α_{2A}-рецепторов в префронтальной коре усиливает входной сигнал.

В противоположность этому стимуляция D_1-рецепторов ведет к ослаблению сигнала (рис. 12.16). Когда дофамин или дофаминергический агонист свяжется с D_1-рецептором, активированная система, связанная со стиму-

Рис. 12.13. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и нарушенные соотношения сигнал/помехи. Для надлежащего функционирования префронтальной коры необходима умеренная стимуляция α_2-рецепторов норадреналином и D_1-рецепторов дофамином. Теоретически роль норадреналина заключается в усилении входного сигнала за счет усиления межнейрональных связей в префронтальных нейронных сетях, в то время как роль дофамина состоит в уменьшении помех за счет предотвращения образования неподходящих соединений. На вершине представленной на данном рисунке перевернутой U-образной кривой, стимуляция α_{2A}- и D_1-рецепторов является умеренной, а функционирование пирамидных клеток — оптимальным. Если стимуляция α_{2A}- и D_1-рецепторов слишком слабая (левая часть рисунка), все входные сигналы будут одинаковыми, что не даст индивиду возможности сфокусироваться на одной определенной задаче (неуправляемое внимание). В случае слишком сильной стимуляции (правая часть рисунка) входящие сигналы будут беспорядочно смешиваться по мере задействования дополнительных рецепторов, в результате чего внимание индивида также окажется нарушено

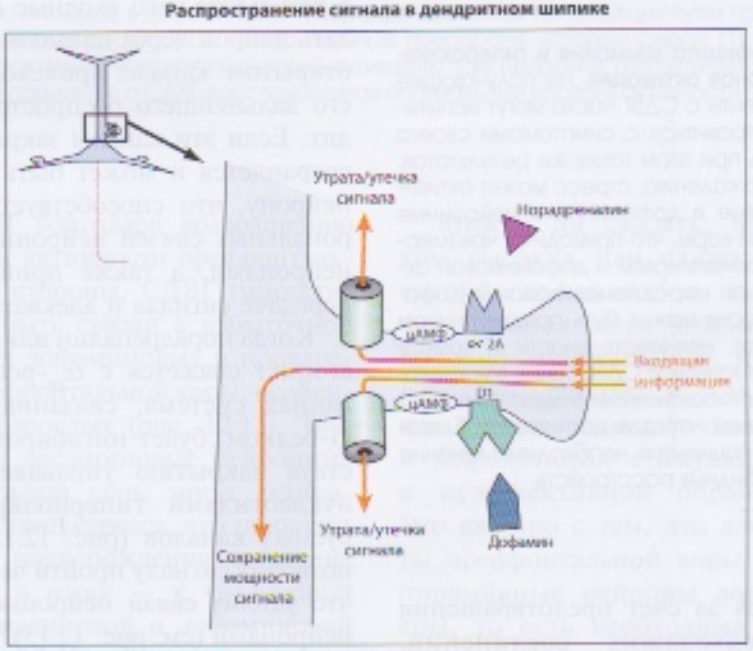


Рис. 12.14. Распространение сигнала в дендритном шипике. Расположение α_{2A}- и D_1-рецепторов на дендритных шипиках пирамидных нейронов в префронтальной коре позволяет им управлять потоком входных сигналов. Как α_{2A}-, так и D_1-рецепторы связаны с молекулой циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Связывание норадреналина и дофамина с соответствующими рецепторами оказывает на цАМФ противоположные воздействия (тормозное в случае норадреналина и возбуждающее в случае дофамина). В обоих случаях молекула цАМФ связывает рецепторы с управляемыми циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемыми катионными каналами (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels, HCN channels). Когда эти каналы открыты, происходит утечка входящих сигналов, поэтому их дальнейшего распространения не будет. Если эти каналы закрыты, входной сигнал сохраняется и может быть направлен далее по нейрону

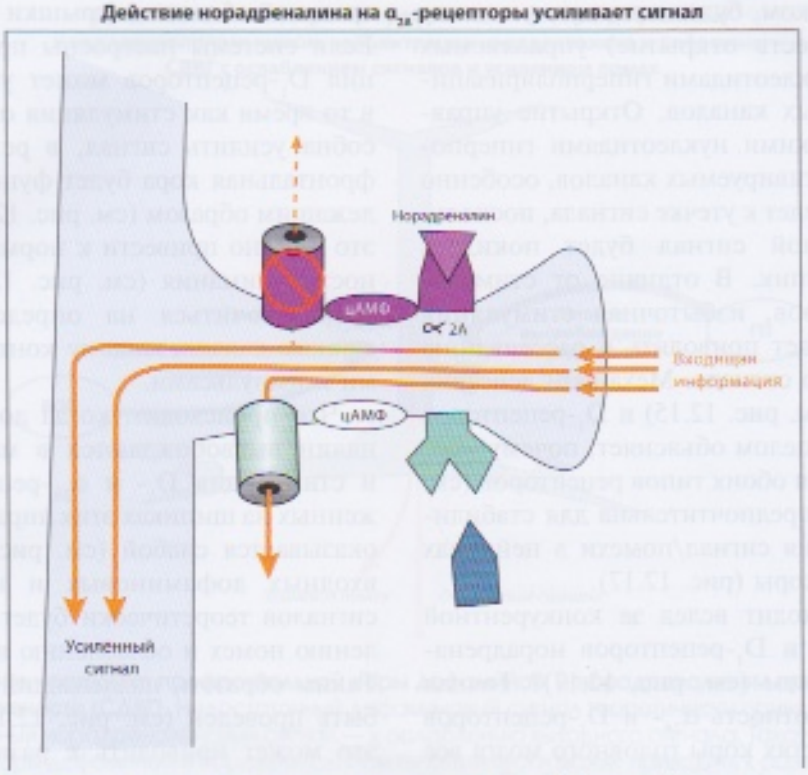


Рис. 12.15. Действие норадреналина на α_{2A}-рецепторы усиливает входной сигнал. Рецепторы α_{2A} связаны с молекулой циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) за счет ингибирующего G-белка, или Gi (inhibitory G protein). Когда норадреналин свяжется с α_{2A}-рецепторами, активированная система, связанная с ингибирующим G-белком, будет ингибировать цАМФ, способствуя закрытию управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов, что предотвращает потерю входного сигнала

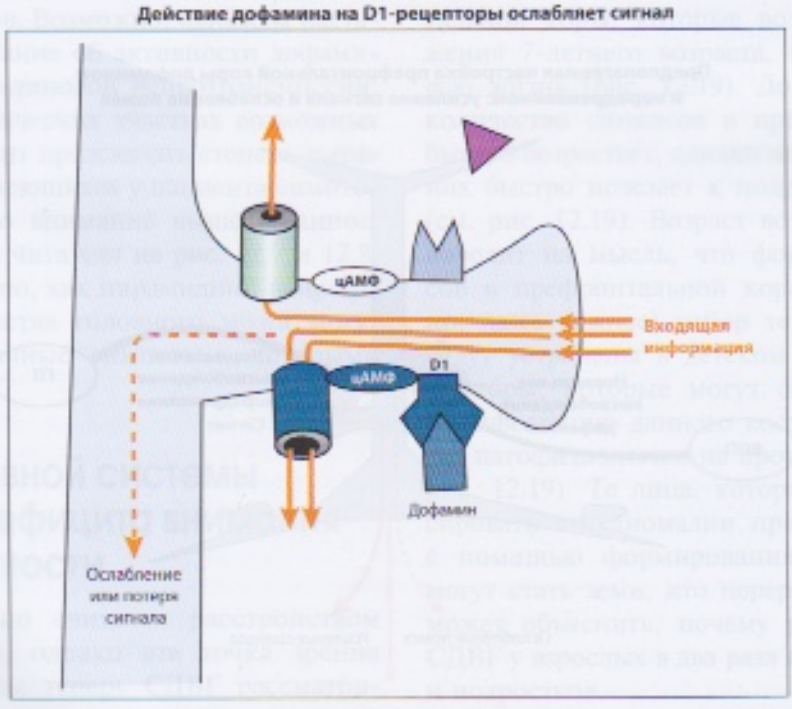


Рис. 12.16. Действие дофамина на D_1-рецепторы ослабляет входной сигнал. D_1-рецепторы связаны с сигнальной системой циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) посредством стимулирующего G-белка, или Gs (stimulatory G protein). Когда дофамин свяжется с D_1-рецептором, активированная система, связанная со стимулирующим G-белком будет активировать цАМФ, вызывая открытие управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов. Открытие управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов, особенно чрезмерное, приведет к потере входного сигнала, поскольку он не сможет пройти через нейрон

лирующим G-белком, будет вызывать усиление стимуляции (то есть открытие) управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов. Открытие управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов, особенно чрезмерное, приведет к утечке сигнала, поскольку любой входной сигнал будет покидать нейрон через шипик. В отличие от стимуляции α_{2A}-рецепторов, избыточная стимуляция D_1-рецепторов будет приводить к рассеиванию и/или ослаблению сигнала. Механизм действия α_{2A}-рецепторов (см. рис. 12.15) и D_1-рецепторов (см. рис. 12.16) в целом объясняет, почему умеренная стимуляция обоих типов рецепторов (см. рис. 12.14) более предпочтительна для стабилизации соотношения сигнал/помехи в нейронах префронтальной коры (рис. 12.17).

Что же происходит вслед за конкурентной стимуляцией α_{2A}- и D_1-рецепторов норадреналином и дофамином (см. рис. 12.17)? Точная локализация и плотность α_{2A}- и D_1-рецепторов в различных областях коры головного мозга все еще является предметом исследований. Однако можно представить, что один и тот же пирамидный нейрон получает входной норадреналиновый сигнал от голубого пятна на одном шипике, и дофаминовый входной сигнал от вентральной области покрышки на другом шипике. Если системы настроены правильно, стимуляция D_1-рецепторов может уменьшить помехи, в то время как стимуляция α_{2A}-рецепторов способна усилить сигнал, в результате чего префронтальная кора будет функционировать надлежащим образом (см. рис. 12.17). Теоретически это должно привести к нормальной направленности внимания (см. рис. 12.13), способности сосредоточиться на определенном задании, а также к надлежащему контролю над эмоциями и импульсами.

Что происходит, когда дофамин и норадреналин высвобождаются в малых количествах, и стимуляция D_1- и α_{2A}-рецепторов, расположенных на шипиках этих пирамидных нейронов, оказывается слабой (см. рис. 12.18)? Слабость входных дофаминовых и норадреналиновых сигналов теоретически будет приводить к усилению помех и ослаблению выходного сигнала. Таким образом, надлежащий сигнал не сможет быть проведен (см. рис. 12.18). Гипотетически это может приводить к развитию гиперактивности, невнимательности, импульсивности или к определенному сочетанию симптомов, в зависимости от локализации расстроенного пирамидного нейрона в префронтальной коре (см. рис. 12.3–12.8). Более того, если концентрация

Рис. 12.17. Дофамин и норадреналин настраивают префронтальную кору. Один и тот же пирамидный нейрон может получать входной норадреналиновый сигнал от голубого пятна (ГП) на одном шипике и дофаминовый входной сигнал от вентральной области покрышки (ВОП) на другом шипике. Если система настроена правильно, стимуляция D_1-рецепторов может уменьшить помехи, в то время как стимуляция α_{2A}-рецепторов может усилить сигнал, в результате чего префронтальная кора будет функционировать надлежащим образом. Это приведет к нормальной направленности внимания, способности сосредоточиться на определенном задании, а также к надлежащему контролю над эмоциями и импульсами

Рис. 12.18. Нарушенная настройка префронтальной коры дофамином и норадреналином при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Недостаточный дофаминовый сигнал теоретически приведет к усилению помех, тогда как недостаточный норадреналиновый сигнал — к ослаблению выходного сигнала. Такая нарушенная настройка префронтальной коры дофамином и норадреналином гипотетически может приводить к развитию гиперактивности, невнимательности или к обоим этим симптомам. В зависимости от соотношения концентраций дофамина и норадреналина расстройство может проявляться широким диапазоном клинических симптомов

одного нейромедиатора низкая, а другого — высокая, это может проявляться совсем другим набором симптомов. Возможно, однажды настанет день, когда знание об активности дофаминовой и норадреналиновой нейротрансмиссии, а также о специфических участках возможных нарушений позволит предсказать степень выраженности и тип имеющихся у пациента симптомов. Принимая во внимание вышесказанное, обратим внимание читателя на рис. 12.7 и 12.8, на которых показано, как пирамидные нейроны в различных областях головного мозга могут отвечать за различные симптомы, которыми проявляется СДВГ.

Развитие нервной системы и синдром дефицита внимания и гиперактивности

СДВГ традиционно считался расстройством детского возраста, однако эта точка зрения быстро изменилась: теперь СДВГ рассматривают в качестве психического расстройства взрослого возраста, которое у детей и подростков отличается некоторыми существенными особенностями (см. табл. 12.1). Тем не менее классическая форма СДВГ впервые проявляется около 7 лет, и, по-видимому, она связана с аномалиями нейронных контуров префронтальной коры, которые возникают до достижения 7-летнего возраста, но сохраняются на всю жизнь (рис. 12.19). До достижения 6 лет количество синапсов в префронтальной коре быстро возрастает, однако затем до половины из них быстро исчезает к подростковому периоду (см. рис. 12.19). Возраст возникновения СДВГ наводит на мысль, что формирование синапсов в префронтальной коре, и (что, возможно, даже важнее) отбор тех из них, которые будут устранены в детском возрасте — это те факторы, которые могут оказать влияние на манифестацию данного состояния, а также на его патофизиологию на протяжении жизни (см. рис. 12.19). Те лица, которые смогли компенсировать эти аномалии префронтальной коры с помощью формирования новых синапсов, могут стать теми, кто перерос свой СДВГ. Это может объяснить, почему распространенность СДВГ у взрослых в два раза меньше, чем у детей и подростков.

Что же вызывает эти нарушения в нейронных контурах префронтальной коры при СДВГ? Согласно основным современным гипотезам, при СДВГ аномалии в нейронных контурах префронтальной коры возникают в ходе развития

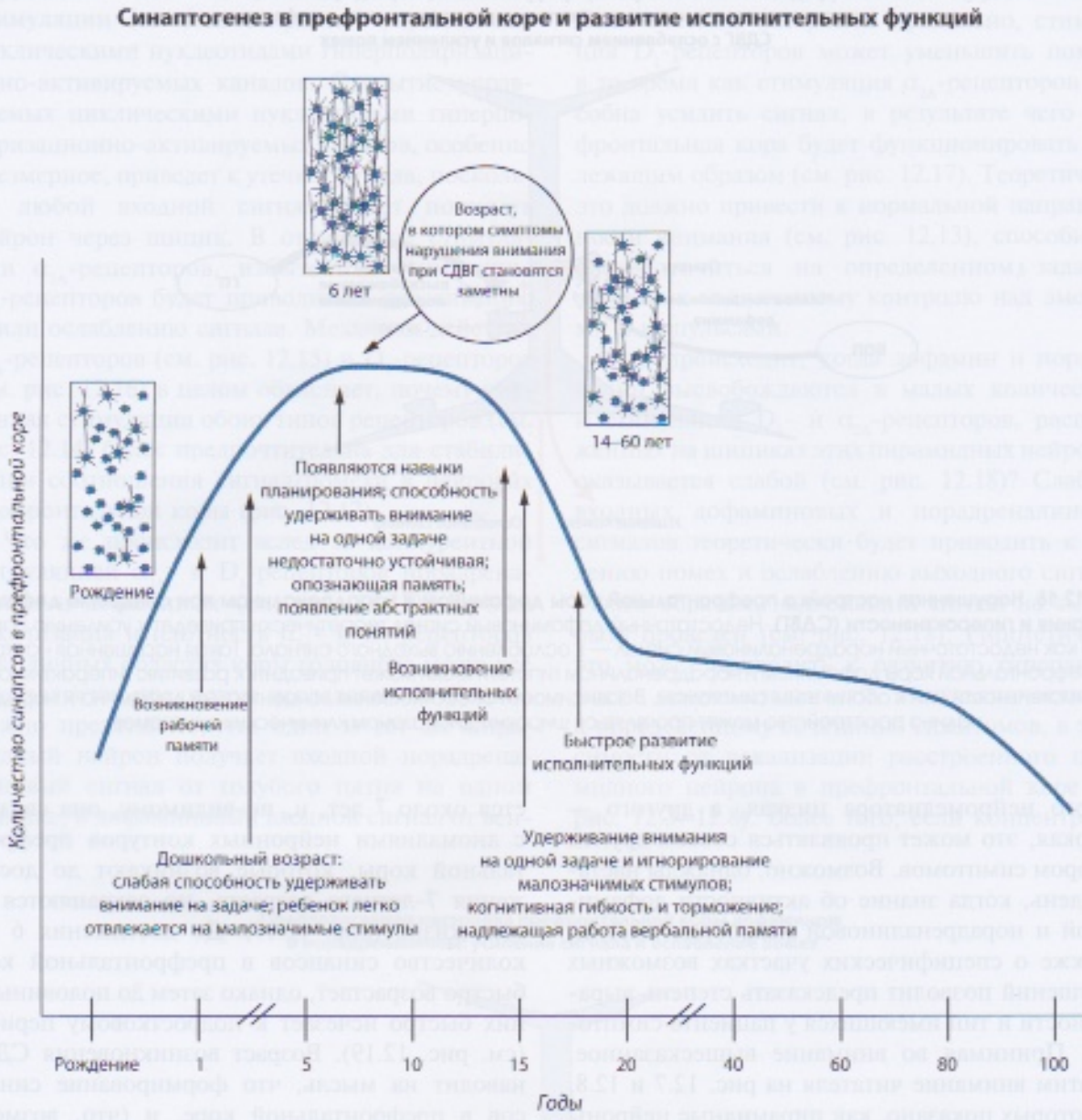


Рис. 12.19. Синаптогенез в префронтальной коре и развитие исполнительных функций. Синаптогенез в префронтальной коре может быть ответственен за изменение связей между нейронами, которое может стать основой для развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Исполнительные функции развиваются на протяжении подросткового возраста. В возрасте 1 года появляется рабочая память. Примерно от 3 до 4 лет дети еще не в состоянии удерживать внимание в течение продолжительного периода времени, и их легко отвлечь. К возрасту от 6 до 7 становится возможным удержание внимания, ребенок способен осуществлять планирование. Также этот возраст характеризируется «синаптическим прунингом» — процессом, в ходе которого избыточные или слабые синапсы устраняются, что позволяет когнитивным функциям ребенка достичь зрелости. Предполагается, что ошибки в этом процессе могут повлиять на дальнейшее развитие исполнительных функций и могут быть одной из причин СДВГ. На этой шкале времени также показано, в какой период симптомы СДВГ становятся заметны — чаще всего это происходит в возрасте около 6 лет

нервной системы (см. рис. 12.2–12.8). Считается, что роль генов, отвечающих за тонкие молекулярные аномалии, в этиологии СДВГ настолько же важна, как и в этиологии шизофрении. Многие представления о связи с шизофренией различных особенностей развития нервной системы, таких как аномальное формирование синапсов и аномальная синаптическая

Таблица 12.1. Отличия синдрома дефицита внимания и гиперактивности у взрослых от синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей и подростков

Дети (6–12 лет)/Подростки (13–17 лет)	Взрослые (старше 18 лет)
Распространенность 7–8%	Распространенность 4–5%
Легко диагностировать	Сложно диагностировать • Неточные ретроспективные данные о начале. • Строгость критерия возникновения расстройства в возрасте до 7 лет • Позднее начало, аналогичные генетические особенности, коморбидность и имеющиеся нарушения
Диагностируется педиатрами, детскими психиатрами, детскими психологами	Диагностируется психиатрами, врачами иных специальностей, а также другими специалистами в области психического здоровья лиц взрослого возраста
Высокие показатели распознавания и лечения: >50% получают лечение	Низкие показатели распознавания и лечения: <20% получают лечение
В качестве препаратов первой и второй линий назначаются психостимуляторы.	Зачастую в качестве препаратов первой линии назначаются лекарственные средства, не относящиеся к группе психостимуляторов.
2/3 пациентов, принимающих психостимуляторы, младше 18 лет, большинство из них младше 13 лет	1/3 пациентов, принимающих психостимуляторы, — лица в возрасте 18 лет и старше
1/3 пациентов, принимающих атомоксетин, младше 18 лет, большинство из них старше 12 лет	2/3 пациентов, принимающих атомоксетин, — лица в возрасте 18 лет и старше

нейротрансмиссия, также служат концептуальной основой и нейробиологической моделью СДВГ. Генетические факторы, связанные с шизофренией, подробно обсуждались в главе 4. Основные гены, имеющие отношение к СДВГ, связаны с нейромедиатором дофамином, хотя активно изучается также роль генов, связанных с адренергическими α_{2A}-рецепторами, серотониновыми рецепторами и некоторыми другими белками. Как и при многих других психических расстройствах, средовые факторы вносят свой неизбежный вклад в развитие СДВГ. К данной группе относятся такие факторы, как недоношенность, курение матери во время беременности и другие.

Влияние особенностей развития нервной системы на специфические паттерны симптомов СДВГ проиллюстрировано на рис. 12.20. Симптомы невнимательности не наблюдаются у детей с СДВГ дошкольного возраста. Вероятно, это связано с тем, что префронтальная кора у них недостаточно зрелая, для того чтобы подобные симптомы существенно отличались от проявлений нормального развития. Концепция СДВГ в дошкольном возрасте и его лечения весьма противоречива. Большинство исследований психостимуляторов проводится на детях старше 6 лет. Если невнимательность становится выраженным симптомом СДВГ, она остается таковой на протяжении всей жизни (см. рис. 12.20). При этом выраженность гиперактивности существенно снижается к подростковому возрасту и раннему периоду взрослого возраста, в то время как частота распознанных коморбидных состояний у пациентов с СДВГ стремительно возрастает с началом подросткового периода (см. рис. 12.20).

Распространенность СДВГ у взрослых в два раза меньше, чем у детей. Однако у взрослых СДВГ часто остается нераспознанным, соответственно, лечение симптомов данного расстройства не осуществляется. Возможно, это связано с тем, что диагностика СДВГ у взрослых гораздо более сложна. Считается, что примерно у половины детей и подростков с СДВГ устанавливается формальный диагноз и проводится соответствующее лечение. Между тем менее чем одному из пяти взрослых с СДВГ устанавливается формальный диагноз и назначается лечение (см. табл. 12.1). Причин у данного явления множество, начиная с того, что для установления формального диагноза симптомы СДВГ должны возникать в возрасте до 7 лет. Установление у взрослых точного диагноза, основанного на ретроспективных данных, зачастую затруднительно, особенно если такое состояние не было установлено и не лечилось в детском возрасте. Более того, многие эксперты ставят вопрос о том, стоит ли исключать из диагностической категории СДВГ тех взрос-

Рис. 12.20. Возрастные особенности синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Эволюция симптомов показывает, что в детстве основными симптомами СДВГ являются гиперактивность и импульсивность, в то время как во взрослом возрасте невнимательность выходит на первый план. Помимо этого, с течением времени возрастает частота диагностированных коморбидных расстройств. Это может быть связано с тем, что на коморбидные состояния у детей с СДВГ не обращают внимания, либо с тем, что диагноз СДВГ не устанавливают у некоторых пациентов с тревогой или трудностями обучения. Данный вопрос все еще изучается

лых, у которых симптомы данного расстройства возникли после 7 лет (так называемый СДВГ с поздним началом). Во многих случаях возникновение симптомов СДВГ имеет место в возрасте до 12 лет, а в некоторых случаях — до 45 лет. Является ли состояние этих пациентов СДВГ? Согласно генетическим исследованиям, полноценный СДВГ с началом после 7-летнего возраста характеризуется аналогичной структурой коморбидных психических расстройств, аналогичными функциональными нарушениями и семейным наследованием, что и СДВГ, возникающий до достижения 7 лет. Таким образом, отмечается тенденция признавать тот факт, что критерий возраста начала является слишком жестким ограничением для диагностики СДВГ у взрослых.

Различия в частоте установления диагноза СДВГ у детей и у взрослых могут быть связаны, помимо прочего, с различиями в обращаемости к специалистам, а также с разными специализациями тех практикующих врачей, которые лечат детей и тех, которые лечат взрослых. В случае большинства детей с СДВГ устанавливают диагноз и лечат педиатры, детские психиатры и детские психологи. Обращение к специалистам происходит, как правило, по инициативе родителей и педагогов с высоким уровнем настороженности в отношении диагноза СДВГ, зачастую с просьбой попробовать лечение психостимулятором. Дети с СДВГ — это в большинстве случае пациенты без коморбидных психических расстройств. Большинство взрослых пациентов с СДВГ обращаются к специалистам самостоятельно; их осматривают психиатры, врачи иных специальностей, а также другие специалисты в области психического здоровья лиц взрослого возраста. У взрослых пациентов с СДВГ в большинстве случаев отмечаются также коморбидные состояния. При этом лечение зачастую направлено именно на коморбидные состояния, а не на СДВГ. Таким образом, работающие с взрослыми пациентами специалисты могут считать приоритетным лечение этих коморбидных состояний, а не СДВГ (рис. 12.21). Поэтому зачастую формальный

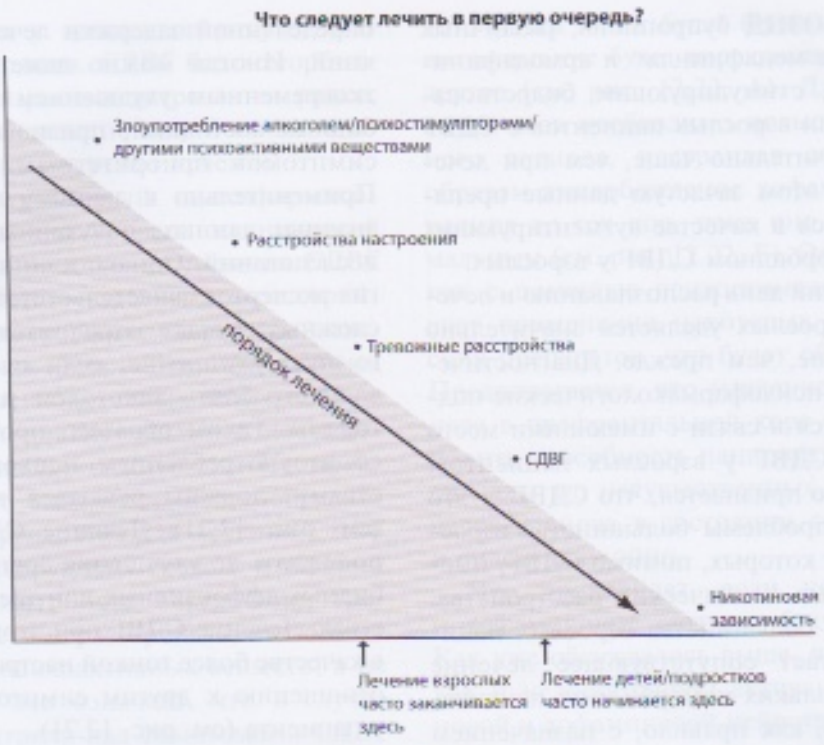


Рис. 12.21. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и коморбидные расстройства: что следует лечить в первую очередь? Что следует делать психофармакологу с пациентом, у которого помимо СДВГ имеют место коморбидные расстройства? Как только установлен точный диагноз, крайне важно лечить все расстройства надлежащим образом, учитывая при этом наиболее выраженные нарушения. Это может означать, что в одном случае необходимо будет оказаться решать в первую очередь проблемы злоупотребления алкоголем, в то время как в другом случае симптомы СДВГ могут причинять больший ущерб, чем сопутствующее тревожное расстройство. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, применяемые для лечения этих расстройств, могут усугубить коморбидные нарушения. Поэтому при выборе соответствующего лечения следует проявлять осторожность. Для каждого пациента необходимо разработать индивидуальный план лечения с учетом имеющихся у него симптомов

диагноз СДВГ у взрослых лиц не устанавливается, и попытки специфического лечения не предпринимаются.

Существует также множество различий в лечении СДВГ у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами (табл. 12.1). Например, 2/3 пациентов с СДВГ, принимающих психостимуляторы, — это лица, не достигшие 18-летнего возраста, большинство из них младше 13 лет. При лечении подростков с СДВГ психостимуляторы применяются реже, при лечении взрослых — еще более редко. Взрослые составляют лишь 1/3 пациентов с СДВГ, принимающих психостимуляторы. С другой стороны, среди пациентов с СДВГ, принимающих атомоксетин, 2/3 составляют взрослые лица и лишь 1/3 приходится на пациентов младше 18 лет, преимущественно подросткового возраста (см. табл. 12.1). Почему существует такие различия? Одна из причин может состоять в том, что работающие с взрослыми пациентами специалисты предпочитают не назначать лекарственные препараты, подлежащие особому учету, каковыми являются психостимуляторы. Другая причина может быть связана с различиями в частоте и структуре коморбидности при СДВГ у детей и взрослых пациентов. Так, в качестве коморбидных нарушений при СДВГ часто отмечаются злоупотребления психоактивными веществами, тревожные расстройства, биполярные или смешанные состояния. Любые их этих коморбидных психических расстройств могут ограничить пользу психостимуляторов и их переносимость у типичного взрослого пациента с СДВГ. Поэтому предпочтительной может оказаться аугментация антидепрессантов и анксиолитиков лекарственными препаратами, не относящимися к группе психостимуляторов. Применение офф-лейбл (off-label, использование лекарственных препаратов по показаниям, не упомянутым в официально утвержденной инструкции. — *Примеч. ред.*) антидепрессан-

та из группы ИОЗНД бупропиона, различных ИОЗСН, а также модафинила® и армодафинила® (препараты, стимулирующие бодрствование), при лечении взрослых пациентов с СДВГ имеет место значительно чаще, чем при лечении детей. При этом зачастую данные препараты применяются в качестве аугментирующих средств при коморбидном СДВГ у взрослых.

На сегодняшний день распознаванию и лечению СДВГ у взрослых уделяется значительно большее внимание, чем прежде. Диагностические критерии и психофармакологические подходы адаптируются в связи с имеющими место особенностями СДВГ у взрослых пациентов. Все более широко признается, что СДВГ — это лишь половина проблемы большинства взрослых пациентов, у которых, помимо СДВГ, имеются коморбидные психические расстройства. Лечение СДВГ у большинства взрослых пациентов предполагает сопутствующее лечение одного или нескольких коморбидных психических расстройств, как правило, с назначением нескольких лекарственных препаратов, предназначенных для лечения различных состояний. Все более широко признается и тот факт, что аугментация антидепрессантов и анксиолитиков атомоксетином (или другим ингибитором норадреналиновых транспортёров) может не только снижать выраженность когнитивных симптомов СДВГ, но и ослаблять симптомы тревоги, депрессии, возможно, даже уменьшать злоупотребление алкоголем. Селективный агонист адренергических α_{2A}-рецепторов гуанфацин ER (extended release, замедленное высвобождение), одобренный для назначения детям, вероятно, может быть полезен при назначении офф-лейбл взрослым пациентам. Психостимуляторы длительного действия также могут быть полезны при назначении взрослым пациентам. При этом речь идет не только о препаратах, одобренных для назначения взрослым. При лечении взрослых пациентов с СДВГ возможно также назначение офф-лейбл тех более новых лекарственных средств, которые изначально тестировались на детях и были одобрены для назначения детям.

Лечение

Какие симптомы следует лечить в первую очередь?

При лечении СДВГ полезно определить, какие симптомы должны стать мишенью психофармакотерапии в первую очередь, порой даже ценой определенной задержки лечения других состояний. Иногда можно даже смириться с кратковременным ухудшением некоторых коморбидных состояний, признавая лечение других симптомов приоритетным (см. рис. 12.21). Применительно к данному подходу нет однозначных данных, полученных из клинических исследований. Однако клинический опыт многих экспертов свидетельствует о том, что в таких сложных случаях затруднительно достичь какого-либо улучшения, если пациент продолжает злоупотреблять алкоголем или психостимуляторами. Таким образом, проблемы, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами, должны решаться в первую очередь (см. рис. 12.21). Лечение СДВГ также может подождать до улучшения состояния при коморбидных аффективных или тревожных расстройствах. Лечение СДВГ при этом рассматривается в качестве более тонкой настройки состояния по отношению к другим симптомам, имеющимся у пациента (см. рис. 12.21).

Однако существуют определенные проблемы, связанные с расстановкой приоритетов в отношении того, какие симптомы или расстройства следует лечить в первую очередь. Так, у детей в большинстве случаев в первую очередь лечат симптомы СДВГ, зачастую изолированно, без необходимой оценки возможных коморбидных состояний, вплоть до того момента, когда лечение психостимуляторами перестает быть достаточно эффективным (см. рис. 12.21). Лечение злоупотребления психоактивными веществами, расстройств настроения и тревожных расстройств у взрослых пациентов может быть настолько трудным, что в ряде случаев до лечения СДВГ или, тем более, никотиновой зависимости дело не доходит. Если отмечается уменьшение выраженности симптомов расстройства настроения или тревожного расстройства, лечение зачастую оставляют неизменным или прекращают. Очень часто психофармакологическое лечение оказывается сфокусировано лишь на расстройстве настроения или тревожном расстройстве, при этом лечения коморбидного СДВГ (или никотиновой зависимости) не происходит. Можно сказать, что зачастую СДВГ — это не более чем второстепенный вопрос, который клиницисты рассматривают лишь в тех случаях, когда когнитивные симптомы не исчезают после проведения лечения расстройства настроения или тревожного расстройства. Интересно, что симптомы СДВГ у взрослых редко оказываются мишенью психофармакотерапии, за исключением

тех случаев, когда у пациентов отсутствуют коморбидные состояния. СДВГ без коморбидных состояний у взрослых встречается редко, и это может объяснить, почему большинство взрослых с СДВГ не получают лечение.

Современный грамотный психофармаколог сохраняет высокий уровень клинической настороженности в отношении наличия СДВГ у пациентов (особенно взрослых) с расстройствами настроения, тревожными расстройствами, а также с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ. Цель лечения такой специалист видит в достижении полной ремиссии симптомов. На практике это означает выяснение целесообразности назначения препаратов для лечения СДВГ в качестве аугментирующих средств к терапии первой линии расстройств настроения, тревожных расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, а не наоборот. Также это означает, что в случае установления контроля над симптомами СДВГ в ходе долгосрочной терапии, также будет проводиться лечение никотиновой зависимости (см. рис. 12.21). Взрослые с СДВГ курят также часто, как и взрослые пациенты с шизофренией: примерно в 2 раза чаще, чем в общей взрослой популяции США. Это может быть связано с тем, что никотин субъективно облегчает симптомы СДВГ, особенно у не получающих специфического лечения. Никотин усиливает высвобождение дофамина и процессы активации, неудивительно, что он может быть субъективно эффективным при симптомах СДВГ. Никотиновая зависимость и психофармакологическое лечение, способствующее прекращению курения, более подробно обсуждаются в главе 14, посвященной злоупотреблению психоактивными веществами.

Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности психостимуляторами

Общие принципы

Ранее уже обсуждалось (а также было представлено на рис. 12.11 и 12.13), если концентрации дофамина и норадреналина слишком низкие, выходной сигнал в префронтальной коре будет слишком слабым. В результате имеет место ослабление сигнала и усиление помех (рис. 12.22, А). На уровне поведения это может проявляться тем, что человек не в состоянии усидеть на одном месте и сосредоточиться — он будет беспокойно двигаться, его внимание будет переключаться с одного на другое (см. рис. 12.22, А). Для лечения этих симптомов необходимо повысить силу выходного сигнала, настраивая соответствующим образом высвобождение дофамина и норадреналина до тех пор, пока оно не станет оптимальным (см. рис. 12.22, Б). Это можно сделать как с помощью психостимуляторов, так и за счет применения некоторых норадренергических препаратов, что будет обсуждаться ниже. Предполагается, что усиление выходного сигнала в префронтальной коре помогает восстановить способность пациента отделять важные сигналы от несущественных, благодаря чему человек снова в состоянии сосредотачиваться и сидеть спокойно.

Что произойдет, если норадреналиновые и дофаминовые сигналы будут чрезмерными? Как уже обсуждалось выше, чрезмерная (равно как и недостаточная) активация норадреналиновой и дофаминовой нейротрансмиссии в префронтальной коре может привести к СДВГ вследствие возрастания помех и ослабления сигнала (см. рис. 12.13). Теоретически дополнительный стресс, связанный с симптомами СДВГ, вдобавок к другим средовым стрессорам, может в еще большей степени способствовать настройке на помехи и ослаблению сигнала, что будет приводить к усилению высвобождения норадреналина и дофамина, результатами которого будут ослабление сигнала и неэффективная обработка информации (рис. 12.23, А). Когда стресс становится хроническим, концентрации норадреналина и дофамина снижаются в связи с наступающим со временем истощением, однако это не оказывает благоприятного влияния на силу выходного сигнала (см. рис. 12.23, Б). Надлежащее лечение состоит в увеличении концентраций норадреналина и дофамина, что обеспечивает нормализацию поведения (рис. 12.23, В: помехи ослабляются, сигнал усиливается).

Опытным клиницистам хорошо известно, насколько сложным может оказаться лечение пациентов со слишком высокими концентрациями дофамина и норадреналина (представлены на рис. 12.23, А), слишком низкими концентрациями дофамина и норадреналина (представлены на рис. 12.23, Б) или с сочетаниями этих нарушений. Например, у детей с тикозными расстройствами обычно отмечается чрезмерная дофаминовая активация в полосатом теле, что предполагает назначение антипсихотических препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы. При этом очень сложным может оказать-

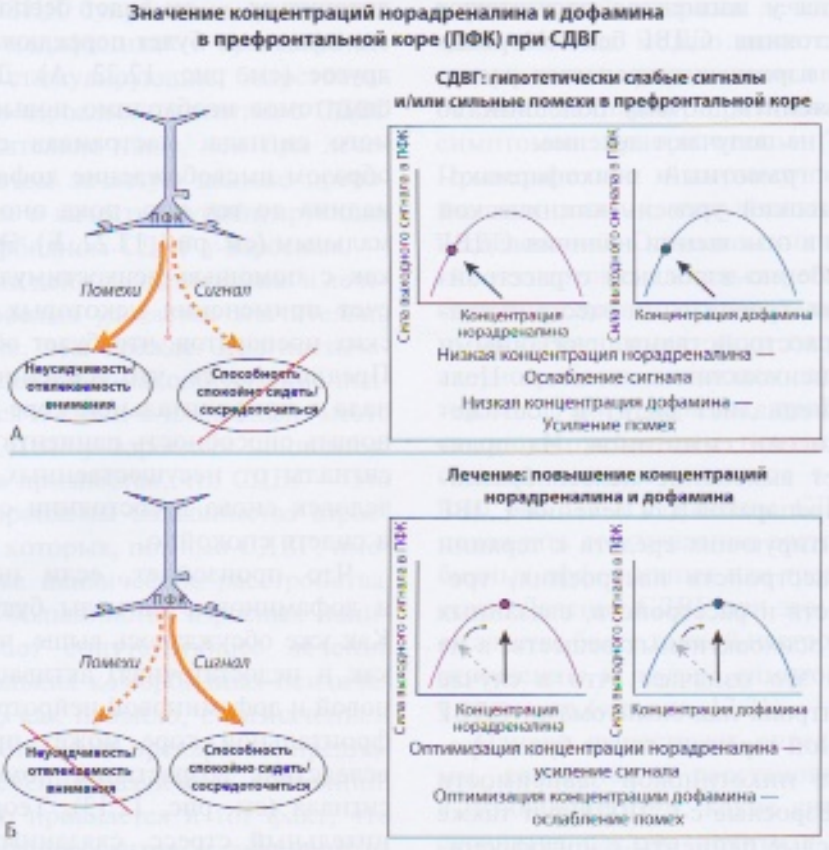


Рис. 12.22. Значение концентраций норадреналина и дофамина в префронтальной коре при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Когда концентрации дофамина и норадреналина слишком низкие (левая часть перевернутой U-образной кривой), сила выходных сигналов в префронтальной коре тоже слишком низкая. В результате имеет место ослабление сигнала и усиление помех (А, справа). Частым клиническим проявлением такого нарушенного соотношения сигнал/помехи является неспособность спокойно сидеть на одном месте и сосредоточиться (А, слева). Для того чтобы оказать терапевтическое воздействие на эти симптомы, необходимо увеличить силу выходного сигнала, настраивая концентрации дофамина и норадреналина (Б, справа) до тех пор, пока они не станут оптимальными (вершина перевернутой U-образной кривой)

ся лечение тикозных расстройств у пациентов с СДВГ, у которых отмечается недостаточная дофаминовая активация в коре, что предполагает назначение психостимуляторов, усиливающих дофаминовую нейротрансмиссию. Психостимуляторы могут помочь при симптомах СДВГ, но при этом значительно усилить тики. Дети и подростки с расстройством поведения, оппозиционными или психотическими расстройствами, а также с биполярной манией либо со смешанными состояниями (теоретически связаны с чрезмерной дофаминовой активацией в некоторых нейронных контурах префронтальной коры: см. рис. 12.8), которые коморбидны с СДВГ (теоретически связаны с недостаточной дофаминовой активацией в других нейронных контурах префронтальной коры: см. рис. 12.7) являются самыми сложными пациентами для клиницистов, работающих с детьми и подростками.

Состояния, при которых отмечается чрезмерная дофаминовая активация, предполагают назначение атипичных антипсихотических препаратов, в то время как СДВГ предполагает назначение психостимуляторов. Можно ли сочетать эти лекарственные препараты? На самом деле в тяжелых случаях сочетанное назначение психостимуляторов с атипичными антипсихотическими препаратами возможно. Целесообразность применения такой комбинации основывается на том, что атипичные антипсихотики способствуют высвобождению дофамина в префронтальной коре за счет стимуляции находящихся там D_1-рецепторов, в то время как в лимбических областях их действие состоит в блокировании D_2-рецепторов. Этот механизм действия атипичных антипсихотиков подробно обсуждался в главе 5. В случае тех пациентов с СДВГ, которым может потребоваться назначение атипич-

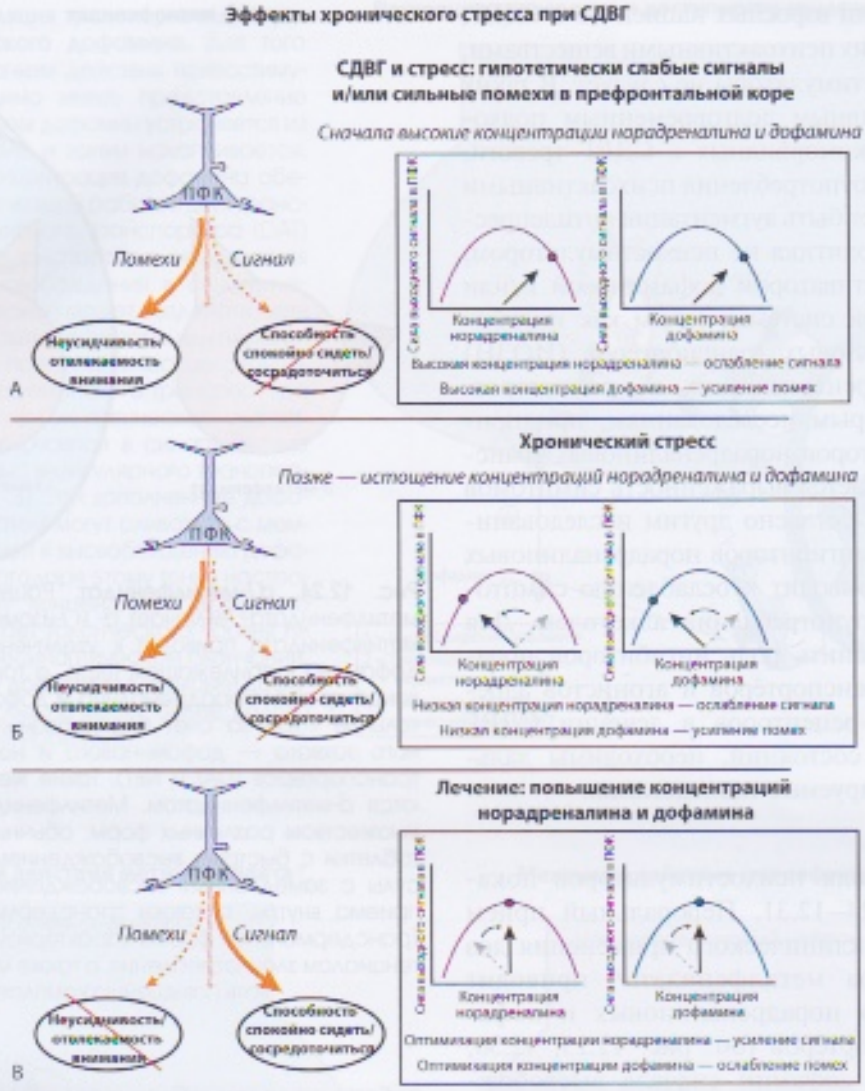


Рис. 12.23. Хронический стресс при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Чрезмерная норадреналиновая и дофаминовая активация в префронтальной коре (ПФК) может привести к СДВГ вследствие усиления помех и ослабления сигнала. Дополнительный стресс, связанный с симптомами СДВГ, изначально может способствовать усилению помех и ослаблению сигнала (А: высокие концентрации норадреналина и дофамина приводят к ослаблению выходного сигнала). Когда стресс становится хроническим, концентрации норадреналина и дофамина стремительно снижаются (Б: низкие концентрации норадреналина и дофамина также приводят к ослаблению выходного сигнала), однако это не оказывает благоприятного влияния на силу выходного сигнала. Лечению, увеличивающее концентрации норадреналина и дофамина, может обеспечить нормализацию поведения (В: помехи ослабляются, сигнал усиливается)

ного антипсихотика для лечения психотических или маниакальных симптомов, иногда возможна осторожная аугментация атипичного антипсихотика психостимулятором. В результате высвобождение дофамина усилится еще больше, а его воздействие на D_1-рецепторы в префронтальной коре может ослабить симптомы СДВГ. В то же время достаточная степень блокирования дофаминовой стимуляции D_2-рецепторов в лимбических областях предупредит ухудшение мании или психоза. Такой подход является спорным и лучше оставить его для экспертов, занимающихся сложными пациентами, состояние которых не может в достаточной степени улучшиться при применении монотерапии.

Если речь идет о взрослых пациентах с СДВГ и тревожными расстройствами, попытка лечения тревоги СИОЗС/ИОЗСН или бензодиазепинами в сочетании с назначением психостимулятора с целью ослабления симптомов СДВГ может оказаться затруднительной или даже обреченной на провал, поскольку это приведет к усилению тре-

воги. При лечении взрослых пациентов с СДВГ, злоупотребляющих психоактивными веществами, назначать психостимуляторы не следует. В таких случаях эффективным долговременным подходом к лечению коморбидных с СДВГ тревоги, депрессии или злоупотребления психоактивными веществами может быть аугментация антидепрессанта или анксиолитика не психостимулятором, а тоническим активатором дофаминовой и/или норадреналиновой системы, таким как ингибитор норадреналиновых транспортёров (ИОЗН) или агонист адренергических α_{2A}-рецепторов. Согласно некоторым исследованиям, при применении ингибиторов норадреналиновых транспортёров уменьшается выраженность симптомов СДВГ и тревоги; согласно другим исследованиям, применение ингибиторов норадреналиновых транспортёров приводит к ослаблению симптомов СДВГ и злоупотребления алкоголем. Для того чтобы прояснить роль ингибиторов норадреналиновых транспортёров и агонистов адренергических α_{2A}-рецепторов в лечении СДВГ и коморбидных состояний, необходимы дальнейшие контролируемые исследования.

Метилфенидат℞

Механизм действия психостимуляторов показан на рис. 12.24–12.31. Пероральный прием одобренных для клинического применения доз психостимулятора метилфенидата℞ приводит к блокированию норадреналиновых и дофаминовых транспортёров (см. рис. 12.25, 12.30, 12.31). В норме дофамин сначала высвобождается (стрелка 1 на рис. 12.25, А), а затем обратно захватывается в дофаминергический нейрон с помощью дофаминового транспортёра (DAT, dopamine transporter) (стрелки 2 на рис. 12.25, А) и переносится в синаптический пузырек с помощью везикулярного транспортёра моноаминов (VMAT, vesicular monoamine transporter) (стрелки 3 на рис. 12.25, А). Метилфенидат℞ аллостерически блокирует дофаминовые и норадреналиновые транспортёры, прекращая осуществляемый ими обратный захват дофамина и норадреналина, но не влияя на везикулярные транспортёры моноаминов (рис. 12.25, Б и 12.25, В). Блокирование норадреналиновых и дофаминовых транспортёров метилфенидатом℞ во многом схоже с действием антидепрессантов (см. обсуждение в главе 7 и рис. 7.36) — связывание с норадреналиновыми и дофаминовыми транспортёрами происходит на участках, *отличных* от тех, с которыми связываются моноамины, то есть аллостерически. Таким образом, метилфенидат℞ останавливает

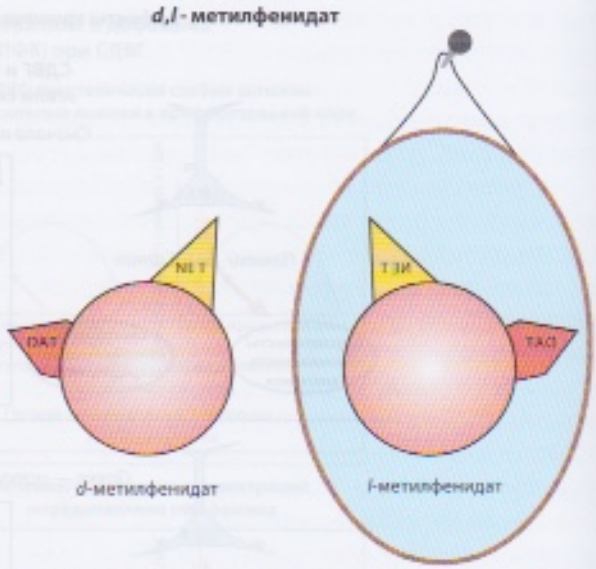


Рис. 12.24. d,l-метилфенидат. Рацемическая форма метилфенидата℞ включает *d*- и *l*-изомеры. Действие *d,l*-метилфенидата приводит к увеличению концентрации дофамина в прилежащем ядре, а также к увеличению концентрации норадреналина и дофамина в префронтальное коре за счет блокирования насосов обратного захвата — дофаминового и норадреналинового транспортёров (DAT и NET). Такие же эффекты вызываются *d*-метилфенидатом. Метилфенидат℞ представлен множеством различных форм: обычные и жевательные таблетки с быстрым высвобождением, таблетки и капсулы с замедленным высвобождением, растворы для приема внутрь, а также трансдермальный пластырь. Трансдермальная форма характеризуется меньшим потенциалом злоупотребления, а также может способствовать повышению комплаенса

работу насосов обратного захвата, но сам не транспортируется в пресинаптический нейрон (рис. 12.25, Б и 12.25, В). У метилфенидата℞ есть изомеры *d* и *l* (рис. 12.24), при этом *d*-изомер имеет гораздо бóльшую аффинность связывания как с норадреналиновыми, так и с дофаминовыми транспортёрами (рис. 12.30). Метилфенидат℞ доступен в виде изолированного энантиомера *d*-метилфенидата в формах с быстрым и контролируемым высвобождением.

Амфетамин

Пероральный прием одобренных для клинического применения доз психостимулятора амфетамина, как и в случае с метилфенидатом℞, приводит к блокированию норадреналиновых и дофаминовых транспортёров, которое, однако, осуществляется другим способом (см. рис. 12.26, 12.27, 12.28, 12.30, 12.31). В отличие от метилфенидата℞ и антидепрессантов, амфетамин является конкурентным ингибитором и псевдосубстратом норадреналиновых и дофаминовых транспортёров (см. рис. 12.28), свя-

Рис. 12.25, А. Регуляция транспорта и доступности синаптического дофамина. Для того чтобы понять механизм действия психостимуляторов, необходимо иметь представление о том, каким образом дофамин устраняется из синаптической щели и затем накапливается. Синаптическая концентрация дофамина обеспечивается надлежащей работой двух транспортёров: дофаминового транспортёра (DAT) и везикулярного транспортёра моноаминов (VMAT). После высвобождения в синаптическую щель (1) дофамин может воздействовать на постсинаптические рецепторы или переноситься обратно в пресинаптическое окончание с помощью дофаминового транспортёра (2). Оказавшись в пресинаптическом окончании, дофамин заключается в синаптические пузырьки с помощью везикулярного транспортёра моноаминов (3). Эти заполненные дофамином пузырьки затем могут сливаться с мембраной, что приводит к высвобождению дофамина в синапс. Благодаря этому тонко настроенному механизму концентрация дофамина никогда не достигает токсического уровня ни в синапсе, ни в пресинаптическом окончании. Благодаря захвату дофамина в пузырьки дофаминовый нейрон обеспечивает более долгую жизнь нейромедиатора

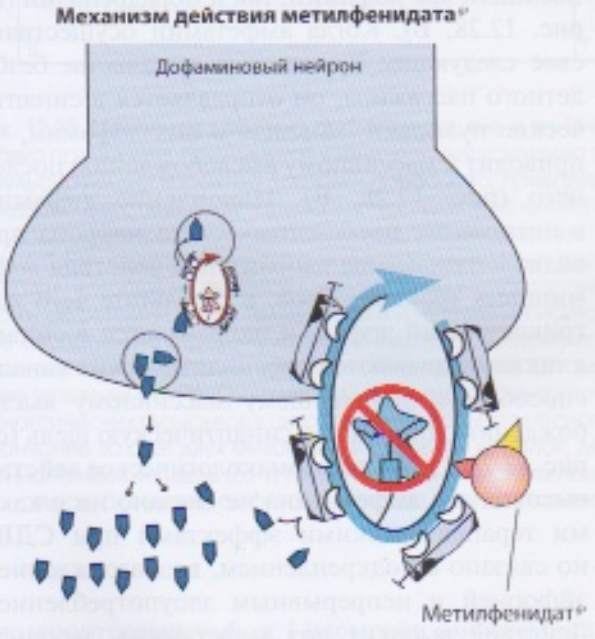


Рис. 12.25, Б. Механизм действия метилфенидата: дофаминергические нейроны. Действие метилфенидата на дофаминовые транспортёры подобно действию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на серотониновые транспортёры: метилфенидат блокирует обратный захват дофамина в пресинаптическое нервное окончание. Данный препарат «замораживает» транспортёр, предотвращая обратный захват дофамина, что приводит к повышению синаптической доступности данного нейромедиатора. В отличие от амфетамина, сам метилфенидат не переносится транспортёром в пресинаптическое окончание дофаминового нейрона

Рис. 12.25, В. Механизм действия метилфенидата: норадренергические нейроны. Действие метилфенидата на норадреналиновые транспортёры подобно его действию на дофаминовые транспортёры: метилфенидат блокирует обратный захват норадреналина в пресинаптическое нервное окончание. Данный препарат «замораживает» транспортёр, предотвращая обратный захват норадреналина, что приводит к повышению синаптической доступности данного нейромедиатора. В отличие от амфетамина, сам метилфенидат не переносится транспортёром в пресинаптическое окончание норадреналинового нейрона

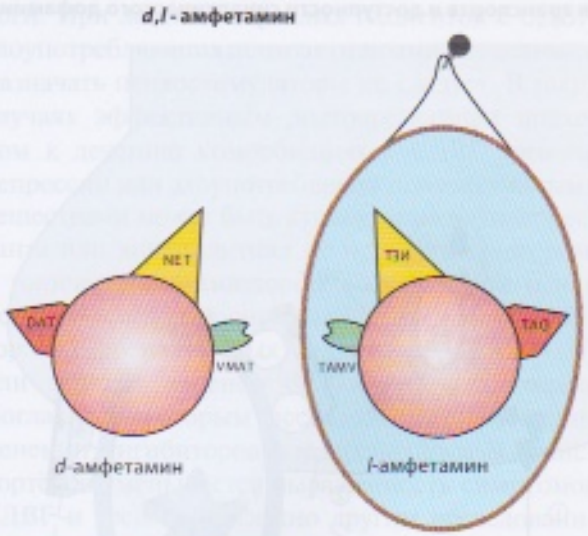


Рис. 12.26. δ,λ-амфетамин. Он содержит энантиомеры *d* и *l*. Подобно *d*-амфетамину, *d,l*-амфетамин является конкурентным ингибитором дофаминовых транспортёров (DAT), норадреналиновых транспортёров (NET), а также везикулярных транспортёров моноаминов (VMAT). Однако между ними есть небольшие отличия. Изомер *d* имеет более высокую аффинность связывания с дофаминовыми транспортёрами, а аффинность связывания с норадреналиновыми транспортёрами у *d*- и *l*-изомеров амфетамина примерно одинаковая. Поэтому *d*-амфетамин будет оказывать на дофаминовые транспортёры относительно более сильное воздействие, чем на норадреналиновые, в то время как смесь солей *d*- и *l*-амфетамина будет оказывать относительно более выраженное воздействие на норадреналиновые транспортёры, чем *d*-изомер, но в целом воздействие на дофаминовые транспортёры будет более выраженным, чем воздействие на норадреналиновые транспортёры. Эти небольшие отличия особенно заметны при применении более низких доз *d*-амфетамина и *d,l*-амфетамина, а также у отдельных пациентов. Различные формы *d,l*-амфетамина одобрены для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей и взрослых

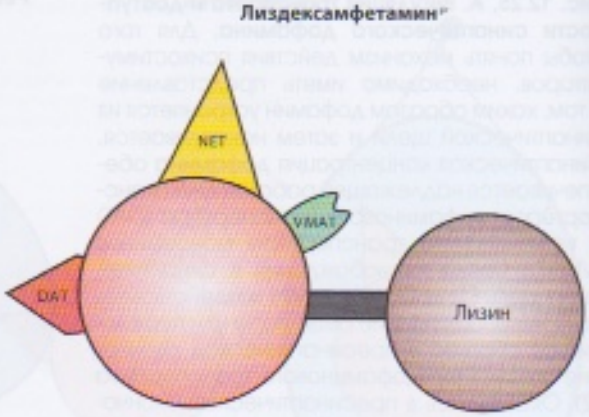


Рис. 12.27. Лиздексамфетамин℞. Это пролекарство *d*-амфетамина, связанного с аминокислотой лизином. Он оказывает центральное действие лишь после расщепления в желудке до активной формы — *d*-амфетамина. В результате расщепления также образуется свободный L-лизин

зываясь с теми же участками транспортёра, что и моноамины, и ингибируя обратный захват норадреналина и дофамина (см. рис. 12.28). При назначении амфетамина в тех дозах, которые применяются для лечения СДВГ, его клиническое действие мало чем отличается от действия метилфенидата℞. Однако при приеме более высоких доз амфетамина (как например тех, которые принимают лица, злоупотребляющие психостимуляторами), реализуются его дополнительные фармакологические эффекты. Вслед за конкурентным ингибированием дофаминовых транспортёров (см. рис. 12.28, А) амфетамин, подобно безбилетному пассажиру, транспортируется в пресинаптическое окончание дофаминового нейрона, что не свойственно метилфенидату℞ и антидепрессантам (см. рис. 12.28, А). Накапливаясь в достаточных количествах (что происходит при приеме характерных для злоупотребления доз), амфетамин также действует в качестве конкурентного ингибитора везикулярного транспортёра моноаминов (VMAT2), переносящего как дофамин, так и норадреналин (см. рис. 12.28, Б). Когда амфетамин осуществляет свое следующее путешествие в качестве безбилетного пассажира, он отправляется в синаптические пузырьки, замещая в них дофамин, что приводит к массивному высвобождению последнего (рис. 12.28, В). Накопление дофамина в цитоплазме пресинаптического нейрона приводит к изменению направления действия дофаминовых транспортёров, в результате чего внутриклеточный дофамин направляется в синапс, а также открываются пресинаптические каналы, способствуя дальнейшему массивному высвобождению дофамина в синаптическую щель (см. рис. 12.28, Г). Такое фармакологическое действие высоких доз амфетамина не связано ни с какими терапевтическими эффектами при СДВГ, но связано с подкреплением, вознаграждением, эйфорией и непрерывным злоупотреблением. Действия высоких доз амфетамина, метамфетамина℞ и кокаина, принимаемых перорально (в форме с немедленным высвобождением), а также интраназально, внутривенно или при курении, обсуждаются в главе 14, посвященной злоупотреблению психоактивными веществами.

У амфетамина есть изомеры *d* и *l* (см. рис. 12.26, 12.27, 12.30). Изомер *d* имеет более высокую аффинность связывания с дофаминовыми транспортёрами, нежели изомер *l*. Афинность связывания с норадреналиновыми

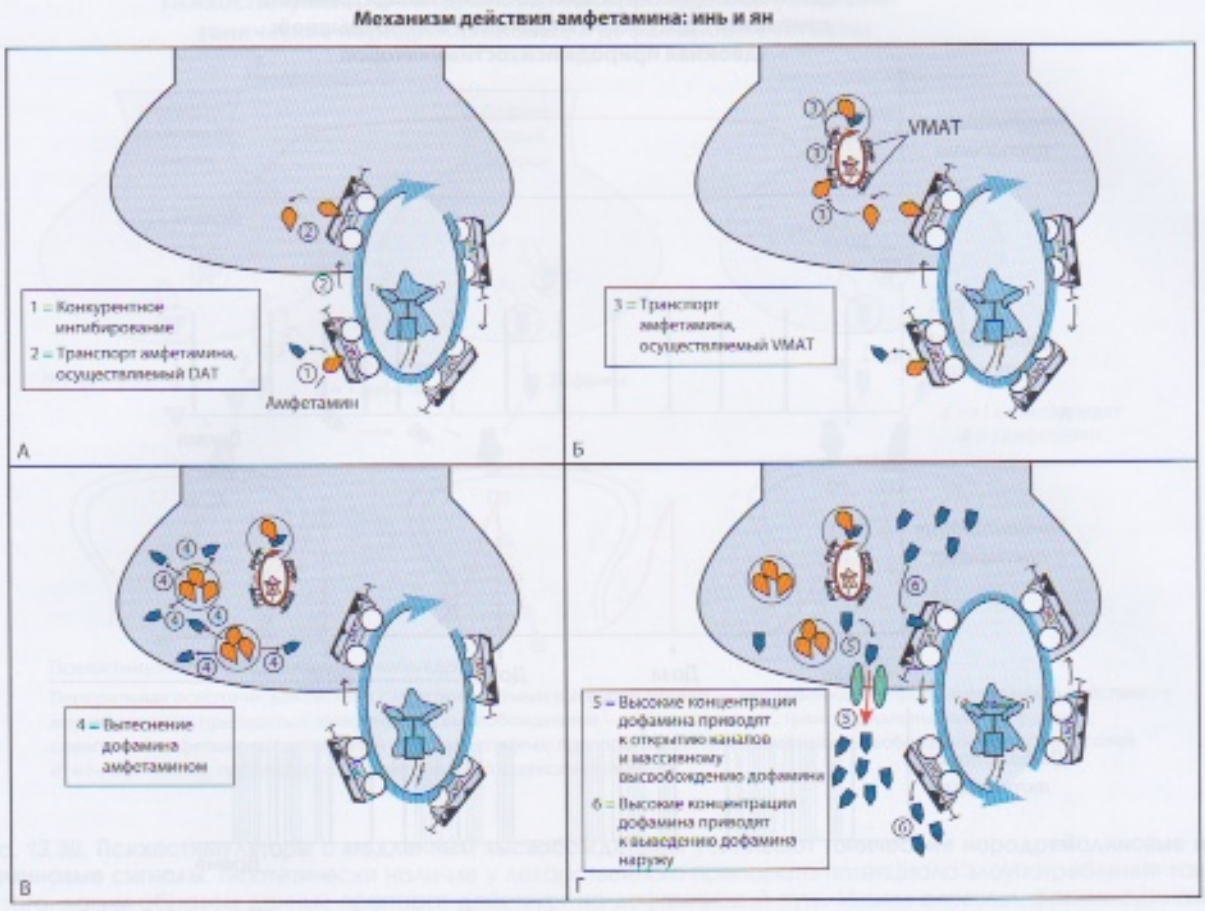


Рис. 12.28. Механизм действия амфетамина: инь и ян. Инь — это терапевтическое применение и контролируемая доставка препарата, приводящая к тоническому усилению активации. Ян — это дозы, характерные для злоупотребления, и пульсирующий характер доставки препарата, приводящий к фазическому усилению активации. На данном рисунке показано действие амфетамина в качестве конкурентного ингибитора дофаминовых транспортёров (DAT), конкурирующего с дофамином (1) (действие амфетамина в качестве конкурентного ингибитора норадреналиновых транспортёров (NET), конкурирующего с норадреналином, на рисунке не показано). Этим амфетамин отличается от метилфенидата®, который не является конкурентным ингибитором дофаминовых и норадреналиновых транспортёров. Помимо этого, амфетамин также является конкурентным ингибитором везикулярных транспортёров моноаминов (VMAT) (данное свойство отсутствует у метилфенидата®). Поэтому после захвата дофаминовым транспортёром в пресинаптическое нервное окончание дофаминового нейрона (2) амфетамин в последующем может быть упакован в синаптические пузырьки (3). При достижении высоких концентраций амфетамина будет происходить вытеснение дофамина из синаптических пузырьков в цитоплазму пресинаптического окончания (4). Дофамин будет покидать пресинаптическое окончание за счет двух механизмов: открытие каналов, делающее возможным массивное высвобождению дофамина в синаптическую щель (5), а также изменение направления действия дофаминовых транспортёров (6). Такое быстрое высвобождение амфетамина приведет к состоянию эйфории, испытываемому после приема амфетамина

транспортёрами у *d*- и *l*-изомеров амфетамина примерно одинаковая. Таким образом, препараты *d*-амфетамина будут оказывать на дофаминовые транспортёры относительно более сильное воздействие, чем на норадреналиновые транспортёры. Смесь солей *d*- и *l*-амфетамина будет оказывать относительно более выраженное воздействие на норадреналиновые транспортёры, чем *d*-амфетамин, но в целом воздействие на дофаминовые транспортёры будет все же более выраженным, чем воздействие на норадреналиновые транспортёры (см. рис. 12.30). Эти фармакологические механизмы действия психостимуляторов реализуются прежде всего при приеме низких терапевтических доз, применяемых для лечения СДВГ. *d*-Амфетамин также выпускают в связанной с аминокислотой лизином форме (рис. 12.27) — препарат не абсорбируется до тех пор, пока не подвергнется медленному расщеплению в желудке до активного *d*-амфетамина, после чего происходит его медленное всасывание.

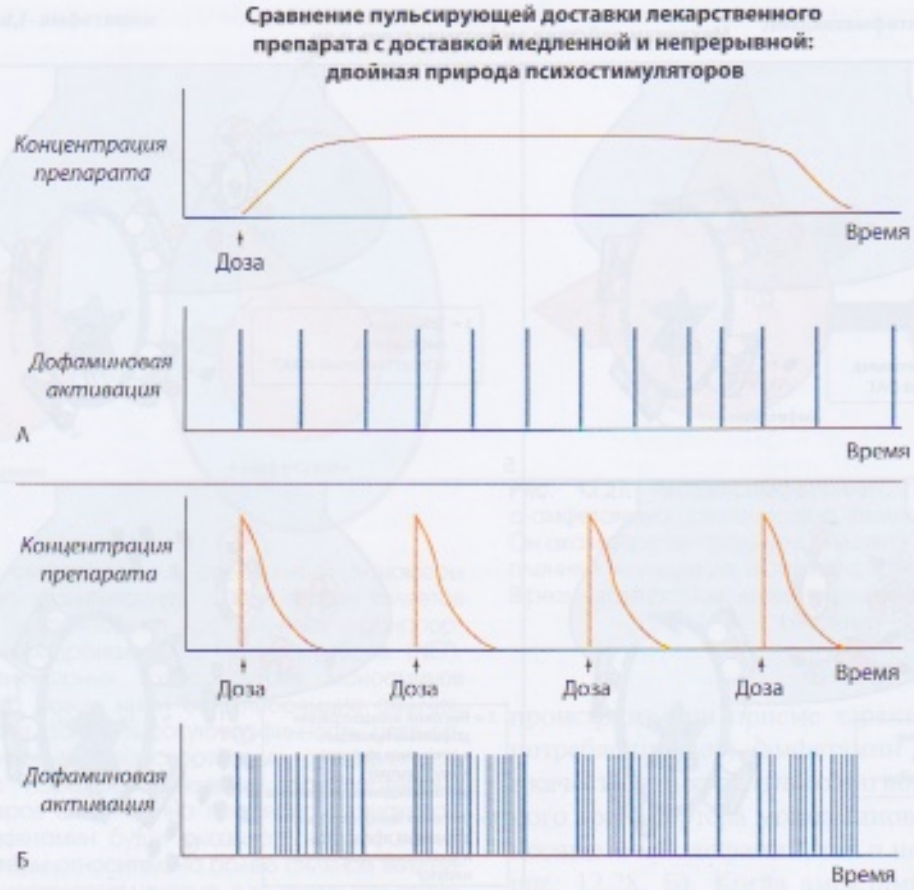


Рис. 12.29. Сравнение пульсирующей доставки лекарственного препарата с доставкой медленной и непрерывной. Разница между психостимуляторами-лекарствами и психостимуляторами-наркотиками заключается не столько в механизме действия, сколько в способе приема и дозе, а значит, в скорости и продолжительности связывания с дофаминовыми транспортёрами, а также в степени занятия последних. При применении психостимуляторов в лечебных целях предпочтительно медленное достижение постоянной, равновесной концентрации препарата (А). При таких условиях характер дофаминовой активации будет тоническим и равномерным, он не будет зависеть от колеблющихся концентраций дофамина. Некоторый уровень пульсирующей активации требуется для нормального функционирования, особенно в тех случаях, когда она связана с подкрепляющим научением и способностью выделять важные стимулы на фоне группы других. Однако слишком высокая концентрация дофамина будет действовать подобно высокой концентрации дофамина при стрессе или высочайшей концентрации дофамина при злоупотреблении психоактивными веществами (Б). Поэтому применение препарата в пульсирующем режиме приведет к скачкообразному (а не постоянному) высвобождению дофамина, которое вызывает свойственные злоупотреблению психоактивными веществами субъективно приятные в высокой степени подкрепляющие переживания, что в дальнейшем приведет к компульсивному употреблению и развитию зависимости

Психостимуляторы с медленным и быстрым высвобождением и загадочный дофаминовый транспортёр

Достижение за короткое время высокой степени занятости дофаминовых транспортёров психостимуляторами может вызывать эйфорию и приводить к злоупотреблению, в то время как медленное достижение меньшей степени занятости дофаминовых транспортёров может быть сопоставимо с действием антидепрессантов и улучшать внимание при СДВГ. Дофаминовый транспортёр — весьма загадочная мишень для лекарственных препаратов. Одна группа ответов развивается в случае быстрого и кратковременного насыщенного занятия дофаминовых транспортёров психостимуляторами (кайф, вознаграждение и в конечном счете компульсивное употребление) (см. рис. 12.30), и совершенно другая группа ответов развивается в случае медленного, продолжительного и менее насыщенного занятия тех же самых дофаминовых транспортёров теми же

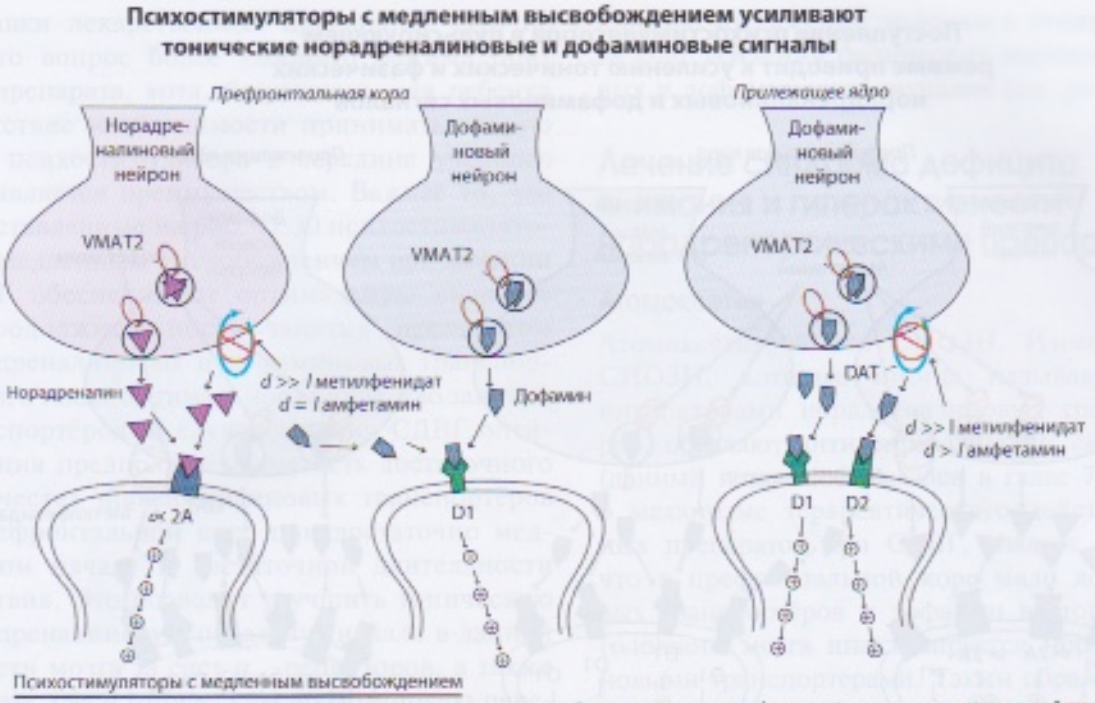


Рис. 12.30. **Психостимуляторы с медленным высвобождением усиливают тонические норадреналиновые и дофаминовые сигналы.** Гипотетически наличие у лекарственного препарата потенциала злоупотребления зависит от того, каким образом данный препарат действует на дофаминовый путь. Иными словами, фармакодинамические и фармакокинетические свойства психостимуляторов определяют не только их терапевтические эффекты, но и потенциал злоупотребления. Принимаемые перорально психостимуляторы с замедленным высвобождением, трансдермальный пластырь с метилфенидатом®, а также новое пролекарство лиздексамфетамин® относят к группе психостимуляторов с медленным высвобождением. Данные препараты могут усиливать тонические норадреналиновые и дофаминовые сигналы, которые считаются слабыми при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Эти препараты блокируют норадреналиновые транспортёры (NET) в префронтальной коре и дофаминовые транспортёры (DAT) в прилежащем ядре. Гипотетически психостимуляторы с медленным высвобождением связываются с норадреналиновыми транспортёрами в префронтальной коре довольно медленно и на достаточно продолжительный период времени, чтобы усилить тоническую передачу норадреналиновых и дофаминовых сигналов посредством постсинаптических α_{2A}- и D_1-рецепторов соответственно. Однако связывание этих препаратов с дофаминовыми транспортёрами в прилежащем ядре происходит недостаточно быстро и в недостаточной степени, чтобы сделать возможным усиление фазической передачи сигналов посредством D_2-рецепторов. Последнее предполагает уменьшение потенциала злоупотребления

психостимуляторами (терапевтический эффект при СДВГ и депрессии, без возникновения кайфа или злоупотребления) (рис. 12.31). Таким образом, если речь идет о действии психостимуляторов в целом и при СДВГ в частности, важно понимать, что особенности фармакокинетики в данном случае не менее важны, чем фармакодинамические механизмы.

Клиницисты, родители и пациенты часто интересуются, существует ли разница между приемом психостимуляторов при лечении СДВГ и злоупотреблением психостимуляторами, имеющим место при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ. Разница заключается не столько в механизме действия, сколько в свойствах загадочного дофаминового транспортёра. Клинические эффекты, связанные с блокированием дофаминовых транспортёров, существенно отличаются при различных режимах приема психостимуляторов, а также при применении разных доз. Таким образом, клинический эффект будет зависеть от принимаемой дозы, скорости связывания с дофаминовыми транспортёрами и степени занятия последних. При применении психостимуляторов в лечебных целях предпочтительно медленное достижение постоянной, равновесной концентрации препарата (рис. 12.29, А). При таких условиях характер дофаминовой активации будет тоническим и равномерным, он не будет зависеть от

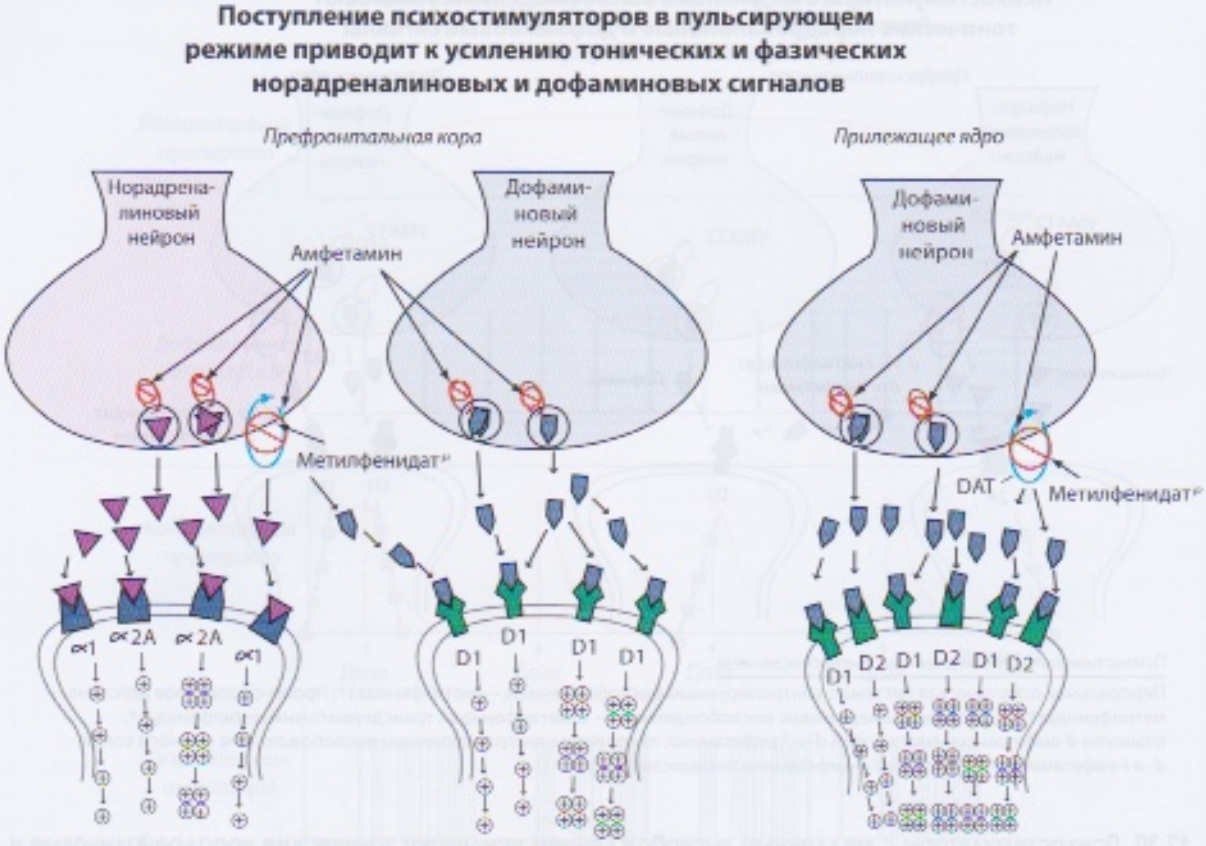


Рис. 12.31. Поступление психостимуляторов в пульсирующем режиме приводит к усилению тонических и фазических норадреналиновых и дофаминовых сигналов. Принимаемые перорально психостимуляторы с немедленным высвобождением, подобно тем психостимуляторам, которые вводят внутривенно, курят или вдыхают через нос (психостимуляторы, поступающие в пульсирующем режиме), приводят к быстрому увеличению концентраций норадреналина и дофамина. Быстро усиливающаяся фазическая активация дофаминовых и норадреналиновых нейронов связана с эйфорией и злоупотреблением. Принимая во внимание тот факт, что механизмы действия метилфенидата* и амфетамина отличаются незначительно, можно утверждать, что оба этих препарата могут привести к массивному высвобождению дофамина. Такое усиленное высвобождение дофамина также может быть связано с потенциалом злоупотребления, характерным для психостимуляторов с немедленным высвобождением, в связи с усилением фазической и тонической передачи дофаминового сигнала

колеблющихся концентраций дофамина. Определенный уровень пульсирующей активации требуется для нормального функционирования, особенно в тех случаях, когда она связана с подкрепляющим научением и способностью выделять важные стимулы на фоне группы других (см. рис. 12.10). В то же время характер дофаминовой стимуляции можно представить в виде перевернутой U-образной кривой, как это показано на рис. 12.13: слишком высокая концентрация дофамина будет действовать подобно высокой концентрации дофамина при стрессе (см. рис. 12.12) или высочайшей концентрации дофамина при злоупотреблении психоактивными веществами (рис. 12.29, Б). Поэтому применение препарата в пульсирующем режиме приведет к скачкообразному (а не постоянному) высвобождению дофамина, которое вызывает свойственные злоупотреблению психоактивными веществами субъективно приятные в высокой степени подкрепляющие переживания.

В последние несколько лет активно ведется разработка новых психостимуляторов для лечения СДВГ. Это не уловка для увеличения числа запатентованных лекарственных средств. Целью является оптимизация характеристик

доставки лекарственных препаратов. Это не просто вопрос более удобного режима приема препарата, хотя, безусловно, для ребенка отсутствие необходимости принимать вторую дозу психостимулятора в середине учебного дня является преимуществом. Важнее то, что представленные на рис. 12.30 психостимуляторы с медленным высвобождением при лечении СДВГ обеспечивают оптимальную скорость и продолжительность занятия препаратом норадреналиновых и дофаминовых транспортёров, а также оптимальное количество занятых транспортёров. В случае лечения СДВГ оптимизация предполагает занятость достаточного количества норадреналиновых транспортёров в префронтальной коре при достаточно медленном начале и достаточной длительности действия. Это позволит улучшить тоническую норадреналиновую передачу сигнала в данной области мозга за счет α_{2A}-рецепторов, а также усилить здесь тоническую дофаминовую передачу сигнала за счет D_1-рецепторов. При этом занятость дофаминовых транспортёров в прилежащем ядре должна быть в достаточной степени малой, чтобы не усилить фазическую передачу сигнала посредством D_2-рецепторов (см. рис. 12.30). Получается, что улучшение состояния при применении психостимуляторов для лечения пациентов с СДВГ зависит от того, как быстро, в каком количестве и как долго норадреналиновые и дофаминовые транспортёры оказываются заняты данными препаратами. Если все эти условия выполняются идеальным образом, то есть имеет место медленное начало действия и его длительная продолжительность, а также высокая, но не насыщающая полностью концентрация препарата, до момента снижения концентрации и выведения препарата из организма у пациента будет отмечаться облегчение симптомов СДВГ — несколько часов улучшения без возникновения эйфории (см. рис. 12.30). Тоническая доставка психостимуляторов способствует достижению желаемого тонического усиления эффектов дофамина и норадреналина, что обеспечивает улучшение состояния при СДВГ на несколько часов. В противоположность этому на рис. 12.31 показано, как *не стоит* лечить СДВГ психостимуляторами. Речь идет о частой доставке высоких доз психостимуляторов короткого действия в пульсирующем режиме. Такое применение психостимуляторов обладает большим сходством с характером приема данных препаратов с целью достижения эйфории и подкрепления за счет усиления фазических норадреналиновых и дофаминовых сигналов (см. рис. 12.31).

Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности норадренергическими препаратами

Атомоксетин

Атомоксетин — это СИОЗН. Известно, что СИОЗН, которые иногда называют также ингибиторами норадреналиновых транспортёров, обладают антидепрессивными свойствами (данный вопрос обсуждался в главе 7). Говоря о механизме терапевтического действия данных препаратов при СДВГ, следует отметить, что в префронтальной коре мало дофаминовых транспортёров и дофамин в этой области головного мозга инактивируется норадреналиновыми транспортёрами. Таким образом, ингибирование норадреналиновых транспортёров в префронтальной коре приводит к повышению концентраций как норадреналина, так и дофамина (рис. 12.32 и 12.33; см. также обсуждение в главе 7 и рис. 7.34). В то же время в прилежащем ядре мало норадреналиновых нейронов и норадреналиновых транспортёров, поэтому ингибирование норадреналиновых транспортёров не приведет к повышению концентраций норадреналина или дофамина в данной области головного мозга (см. рис. 12.32). По этой причине у пациентов с СДВГ со слабыми норадреналиновыми и дофаминовыми сигналами в префронтальной коре атомоксетин повышает концентрации норадреналина и дофамина в префронтальной коре, усиливая тоническую передачу обоих типов сигналов, но не повышая концентраций норадреналина и дофамина в прилежащем ядре. Соответственно, у атомоксетина нет потенциала злоупотребления.

Атомоксетин — это единственный в своем роде препарат, одобренный для применения при СДВГ. В то же время есть несколько других препаратов, ингибирующих обратный захват норадреналина, включая одобренный (не в США) антидепрессант из группы СИОЗН ребоксетин (рис. 7.38), а также различные ИОЗСН, которым свойственно ингибирование обратного захвата не только норадреналина, но и серотонина (рис. 7.30–7.34).

Бупропион является слабым ИОЗН и слабым ингибитором дофаминовых транспортёров, поэтому данный препарат относят к группе ИОЗНД. На рис. 12.34 сравнивается действие бупропиона и атомоксетина (данный вопрос

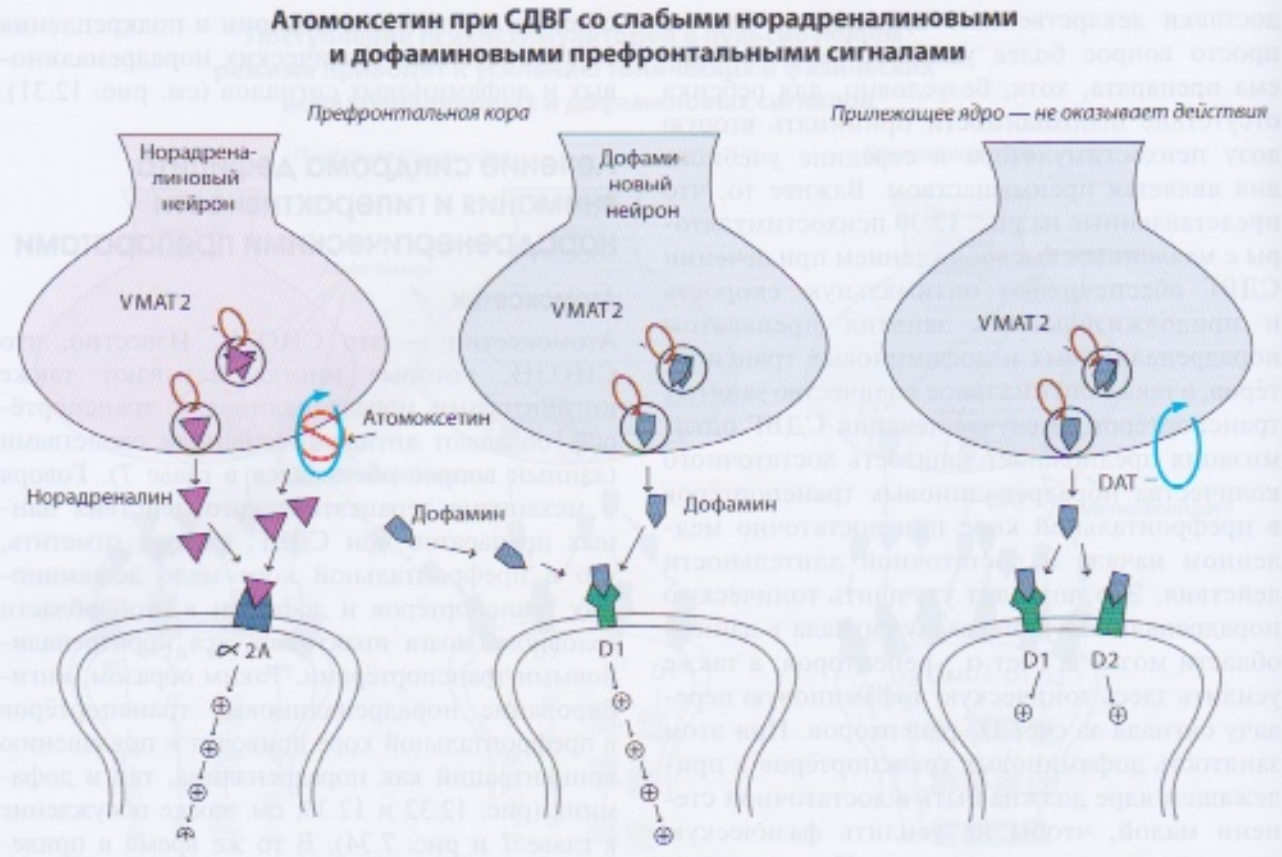


Рис. 12.32. Атомоксетин при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) со слабыми норадреналиновыми и дофаминовыми префронтальными сигналами. Считается, что атомоксетин может оказывать терапевтическое действие при СДВГ и не обладает потенциалом злоупотребления. Являясь блокатором обратного захвата норадреналина, атомоксетин вызывает повышение концентраций норадреналина и дофамина в префронтальной коре, где инактивация этих двух нейромедиаторов происходит главным образом за счет норадреналиновых транспортёров (NET, в левой части рисунка). В то же время относительно небольшое количество норадреналиновых транспортёров в прилежащем ядре не дает атомоксетину возможности повысить концентрации норадреналина и дофамина в этой области головного мозга, что снижает риск злоупотребления (в правой части рисунка). Как показано на рис. 12.22, благодаря увеличению концентраций норадреналина и дофамина в префронтальной коре до оптимального уровня (вершина перевернутой U-образной кривой) атомоксетин может улучшить внимание и уменьшить гиперактивность у пациентов с СДВГ

также обсуждался в главе 7: см. рис. 7.35–7.37). Некоторые трициклические антидепрессанты также обладают выраженным свойством ингибирования обратного захвата норадреналина, например, дезипрамин и нортриптилин. Все эти препараты, обладающие свойством ингибирования обратного захвата норадреналина, с разным успехом применялись для лечения СДВГ, однако лишь атомоксетин изучен достаточно хорошо и одобрен для лечения СДВГ у детей и взрослых.

На рис. 12.33 представлены предполагаемые эффекты долговременного назначения атомоксетина пациентам с СДВГ, у которых отмечаются стресс и коморбидные состояния, связанные с чрезмерным и фазическим высвобождением дофамина и норадреналина. Можно сравнить эти эффекты с представленными на рис. 12.12 состояниями, имеющими место при отсутствии лечения. Иначе говоря, СДВГ, связанный с хроническим стрессом и коморбидными психическими расстройствами, теоретически обусловлен усиленной активностью норадреналиновых и дофаминовых нейронных контуров префронтальной коры, которая является причиной чрезмерной фазической норадреналиновой и дофаминовой активности (см. рис. 12.12).

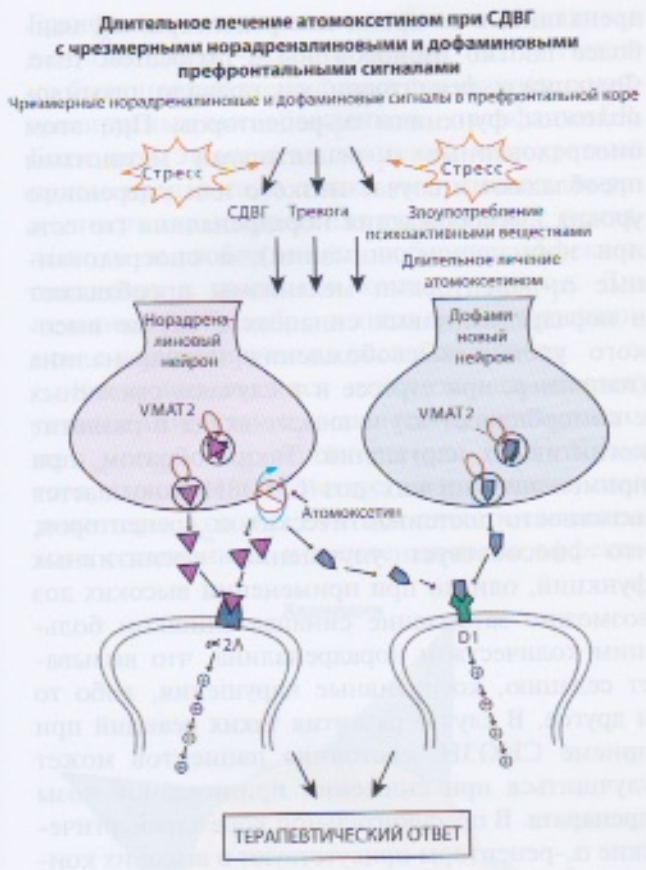


Рис. 12.33. Длительное лечение атомоксетином при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Стресс в сочетании с чрезмерной передачей норадреналиновых и дофаминовых сигналов может привести к СДВГ, тревоге или к злоупотреблению психоактивными веществами. Одним из способов уменьшения чрезмерной стимуляции может быть десенсибилизация постсинаптических дофаминовых и норадреналиновых рецепторов, что позволит нейронам со временем вернуться к нормальной тонической активации. Атомоксетин способен обеспечить достижение такого эффекта за счет непрерывного блокирования норадреналиновых транспортёров. Результатом такого лечения может стать снижение тревоги, сокращение частоты злоупотребления алкоголем, а также уменьшение числа рецидивов злоупотребления психоактивными веществами

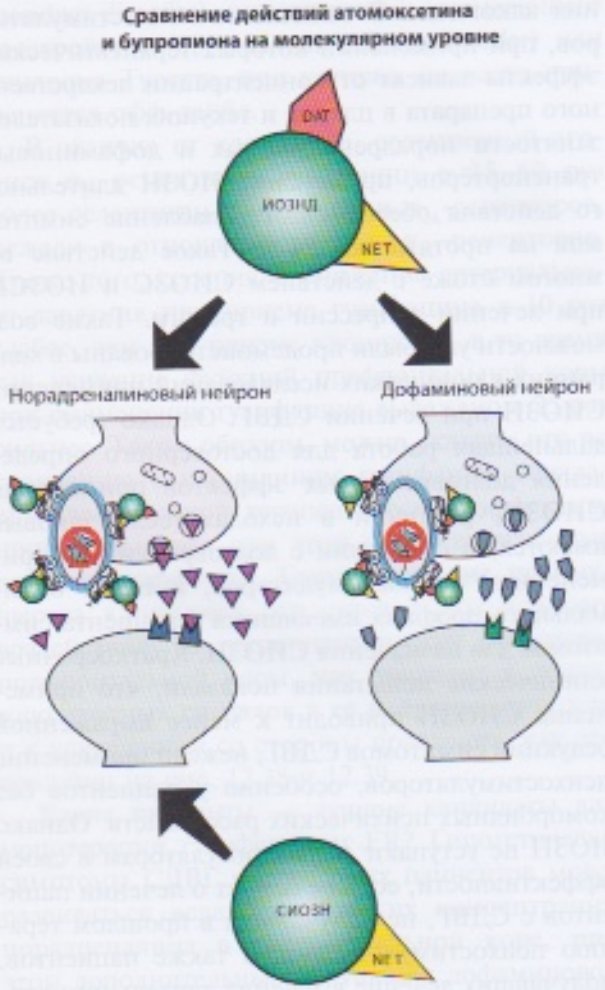


Рис. 12.34. Сравнение действий атомоксетина и бупропиона на молекулярном уровне. Атомоксетин является селективным ингибитором обратного захвата норадреналина (СИОЗН), в то время как бупропион — это ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина (ИОЗНД). Эти лекарственные препараты имеют общие фармакологические свойства и оба обладают терапевтическим эффектом при лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности

Прием атомоксетина приводит к медленному возникновению в префронтальной коре длительного, практически постоянного ингибирования норадреналиновых транспортёров, что теоретически восстанавливает тоническую постсинаптическую передачу сигнала, опосредованную D_1-рецепторами и адренергическими и α_{2A}-рецепторами, ослабляет фазические действия норадреналина и дофамина за счет уменьшения числа соответствующих рецепторов (так называемая down-регуляция), а также десенсибилизирует постсинаптические норадреналиновые и дофаминовые рецепторы. Возможным последствием этого является уменьшение хронической чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что потенциально может обратить вспять связанную со стрессом атрофию головного мозга и даже индуцировать нейрогенез, который может защитить головной мозг. Такие биохимические и молекулярные изменения могут быть связаны с ослаблением симптомов СДВГ, уменьшением количества обострений, со снижением тревоги, уменьшением выраженности симптомов депрессии, а также со снижением частоты злоупотребле-

ния алкоголем. В отличие от психостимуляторов, при применении которых терапевтические эффекты зависят от концентрации лекарственного препарата в плазме и текущих показателей занятости норадреналиновых и дофаминовых транспортёров, применение ИОЗН длительного действия обеспечивает ослабление симптомов на протяжении 24 ч. Такое действие во многом схоже с действием СИОЗС и ИОЗСН при лечении депрессии и тревоги. Такие возможности уже были продемонстрированы в ходе ранних клинических исследований применения СИОЗН при лечении СДВГ. Однако требуется дальнейшая работа для достоверного определения долговременных эффектов применения СИОЗН, различий в исходах (если таковые имеются) в сравнении с долговременным применением психостимуляторов, а также оптимального профиля имеющихся у пациента симптомов для назначения СИОЗН. Краткосрочные клинические испытания показали, что применение СИОЗН приводит к менее выраженной редукции симптомов СДВГ, нежели применение психостимуляторов, особенно у пациентов без коморбидных психических расстройств. Однако ИОЗН не уступают психостимуляторам в своей эффективности, если речь идет о лечении пациентов с СДВГ, не получавших в прошлом терапию психостимуляторами, а также пациентов, получавших лечение в течение длительного времени (свыше 8–12 нед). При лечении пациентов с комплексными коморбидными состояниями применение ИОЗН может быть предпочтительным перед применением психостимуляторов.

Агонисты адренергических рецепторов α_{2A}

Норадренергические рецепторы обсуждались в главе 6 и были проиллюстрированы на рис. 6.27–6.30. Существует множество подтипов адренергических α-рецепторов. Они могут быть постсинаптическими ауторецепторами, преимущественно подтипа α_{2A} (см. рис. 6.27–6.29), и постсинаптическими рецепторами, в том числе подтипов α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} и α_1 (см. рис. 6.27). Рецепторы α_{2A} широко представлены во всей ЦНС, а в коре головного мозга и в голубом пятне (*locus coeruleus*) их особенно много. Считается, что эти рецепторы являются первичными посредниками эффектов норадреналина в префронтальной коре и регулируют такие симптомы СДВГ, как невнимательность, гиперактивность и импульсивность. Рецепторы α_{2B} в высоких концентрациях обнаруживаются в таламусе, они могут играть важную роль в опосредовании седативных эффектов норадреналина, в то время как рецепторы α_{2C} наиболее плотно расположены в полосатом теле. Функции α_1-рецепторов, как правило, противоположны функциям α_2-рецепторов. При этом опосредованные α_2-рецепторами механизмы преобладают в случае низкого или умеренного уровня высвобождения норадреналина (то есть при нормальном внимании), а опосредованные α_1-рецепторами механизмы преобладают в норадреналиновых синапсах в случае высокого уровня высвобождения норадреналина (например, при стрессе и в случаях, связанных с коморбидностью) и вносят вклад в развитие когнитивных нарушений. Таким образом, при применении низких доз СИОЗН повышается активность постсинаптических α_{2A}-рецепторов, что способствует улучшению когнитивных функций, однако при применении высоких доз возможно затопление синапса слишком большим количеством норадреналина, что вызывает седацию, когнитивные нарушения, либо то и другое. В случае развития таких реакций при приеме СИОЗН, состояние пациентов может улучшиться при снижении принимаемой дозы препарата. В префронтальной коре адренергические α_2-рецепторы присутствуют в высоких концентрациях, а в прилежащем ядре — в низких.

Существуют два агониста α_2-рецепторов прямого действия, применяемых для лечения СДВГ: гуанфацин (рис. 12.35) и клонидин (рис. 12.36).

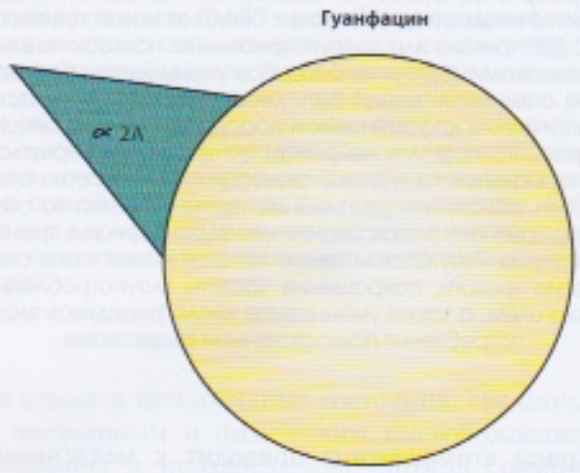


Рис. 12.35. Гуанфацин. Этот препарат гораздо более селективен в отношении α_{2A}-рецепторов, чем клонидин, а его терапевтическая эффективность сочетается с менее выраженными побочными эффектами, чем у клонидина. Терапевтические преимущества гуанфацина связаны с улучшением функционирования префронтальной коры, которое приводит к улучшениям со стороны поведения. Переносимость и удобство применения гуанфацина также улучшены благодаря разработке формы с контролируемым высвобождением, принимаемой перорально 1 раз в день

Гуанфацин относительно более селективен в отношении α_{2A}-рецепторов (рис. 12.35). Недавно была представлена форма гуанфацина с контролируемым высвобождением — гуанфацин ER. Благодаря этому стал возможен однократный прием препарата, а также уменьшилась выраженность характерных для гуанфацина с немедленным высвобождением побочных эффектов, связанных с пиковыми концентрациями. Для лечения СДВГ одобрена лишь форма гуанфацином с контролируемым высвобождением.

Клонидин является относительно неселективным агонистом α_2-рецепторов, действующим на α_{2A}-, α_{2B}-, и α_{2C}-рецепторы (рис. 12.36). Кроме того, клонидин воздействует на имидазолиновые рецепторы, которые считают отчасти связанными с седативными и гипотензивными эффектами данного препарата (рис. 12.37). Оказываемое клонидином воздействие на α_{2A}-рецепторы обладает терапевтическим потенциалом при лечении СДВГ, однако воздействие данного препарата на другие рецепторы может быть связано с выраженными побочными эффектами. Клонидин одобрен для лечения гипертензии, но не для лечения СДВГ, расстройства поведения (conduct disorder), оппозиционно-вызывающего расстройства (oppositional defiant disorder) или синдрома Туретта, при которых он часто применяется офф-лейбл.

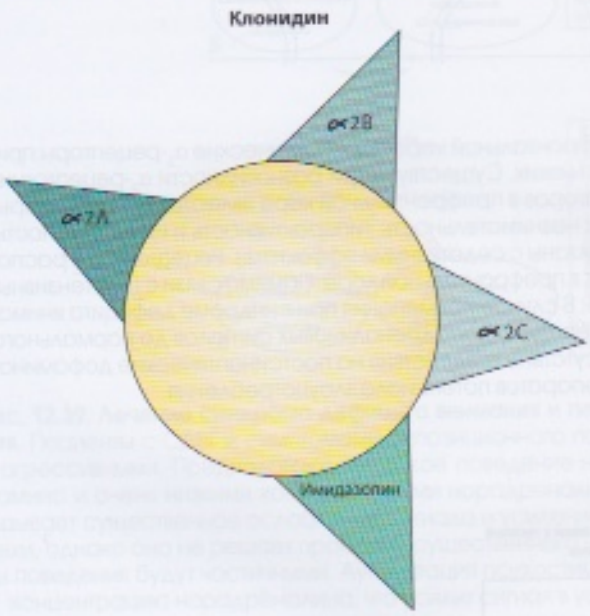


Рис. 12.36. Клонидин. Неселективный агонист адренергических α_2-рецепторов клонидин связывается с α_{2A}-, α_{2B}-, и α_{2C}-рецепторами. Кроме того, клонидин связывается с имидазолиновыми рецепторами, которые считают отчасти связанными с седативными и гипотензивными эффектами данного препарата. Клонидин одобрен для лечения гипертензии, но не для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройства поведения, оппозиционно-вызывающего расстройства или синдрома Туретта, при которых он часто применяется офф-лейбл

В отличие от клонидина, селективный агонист α_{2A}-рецепторов гуанфацин в 15–60 раз более селективен в отношении α_{2A}-рецепторов, нежели в отношении α_{2B}- и α_{2C}-рецепторов. Кроме того, седация и снижение артериального давления при приеме гуанфацина в 10 раз слабее, чем при приеме клонидина, в то время как усиление функций префронтальной коры при применении гуанфацина выражено в 25 раз сильнее. Таким образом, можно сказать, что по сравнению с клонидином гуанфацин обладает более высокой терапевтической эффективностью, вызывая при этом менее выраженные побочные эффекты. Терапевтические преимущества клонидина относятся к его прямому воздействию на постсинаптические рецепторы префронтальной коры, что приводит к усилению входных сигналов в ее нейрональной сети и к улучшениям со стороны поведения, как это показано на рис. 12.38 и 12.39.

Какие пациенты — лучшие кандидаты для монотерапии гуанфацином ER? Гипотетически симптомы СДВГ у некоторых пациентов могут развиваться вследствие низких концентраций норадреналина в префронтальной коре, при этом дополнительные нарушения дофаминовой нейротрансмиссии у этих пациентов отсутствуют (см. рис. 12.38). Это может приводить к потере зашифрованных сигналов в фоновых помехах, что на уровне поведения может проявляться гиперактивностью, импульсивностью и невнимательностью (см. рис. 12.38, А). В данном случае лечение селективным агонистом α_{2A}-рецепторов будет приводить к усилению сигнала за счет прямой стимуляции постсинаптических рецепторов, что будет проявляться способностью пациента сфокусироваться, сидеть на одном месте и вести себя надлежащим образом (см. рис. 12.38, Б). На сегодняшний день нет другого способа выявления таких пациентов, кроме эмпирической попытки назначения гуанфацин ER.

Пациенты с СДВГ и симптомами оппозиционного поведения могут быть склонны к спорам, непослушными, агрессивными, проявлять приступы гнева (см. рис. 12.8 и 12.39). Предполагают, что такое поведение связано с очень низкими концентрациями норадреналина и низкими концентрациями дофамина в ВМПФК, что вызывает существенное ослабление сигнала и усиление помех (см. рис. 12.39, А). Лечение психостимулятором улучшит положение дел за

Механизм действия клонидина и гуанфацина, а также воздействие этих препаратов на три подтипа α_2-рецепторов

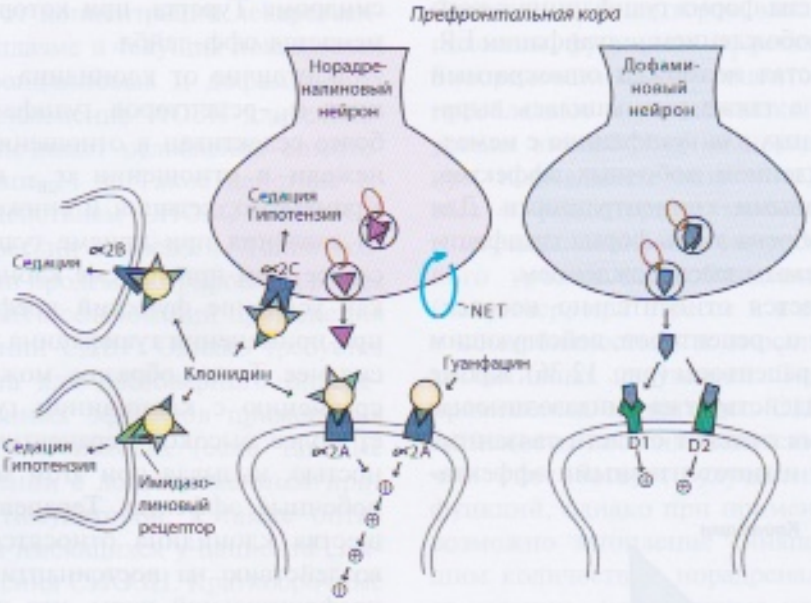


Рис. 12.37. Механизм действия клонидина и гуанфацина. В префронтальной коре адренергические α_2-рецепторы присутствуют в высоких концентрациях, а в прилежащем ядре — в низких. Существуют три разновидности α_2-рецепторов: α_{2A}, α_{2B}, и α_{2C}. Наиболее распространенным подтипом α_2-рецепторов в префронтальной коре являются α_{2A}-рецепторы, которые, как считается, опосредуют такие симптомы СДВГ, как невнимательность, гиперактивность и импульсивность. Рецепторы α_{2B} расположены преимущественно в таламусе и связаны с седативными эффектами. Рецепторы α_{2C} расположены в голубом пятне, их небольшое количество присутствует в префронтальной коре. Помимо связи с гипотензивными эффектами, они также обусловливают седативное действие. В случае применения при синдроме дефицита внимания и гиперактивности клонидин и гуанфацин могут усиливать передачу норадреналиновых сигналов до нормального уровня за счет стимуляции постсинаптических рецепторов. Отсутствие воздействия на постсинаптические дофаминовые рецепторы объясняет отсутствие у этих препаратов потенциала злоупотребления

Эффекты агониста α_{2A}-рецепторов при СДВГ

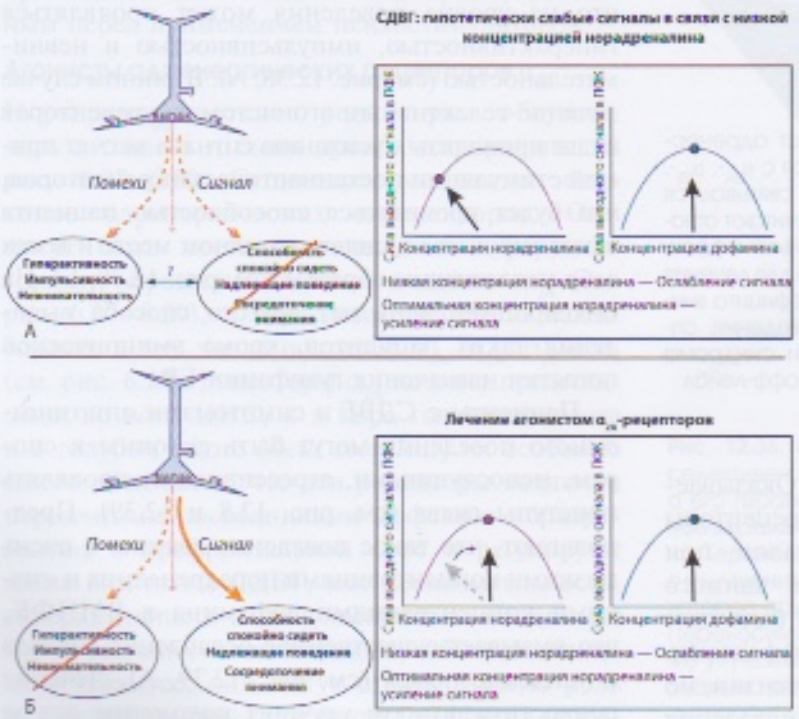


Рис. 12.38. Эффекты агониста α_{2A}-рецепторов при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Симптомы СДВГ гипотетически могут быть связанны с низкой концентрацией норадреналина в префронтальной коре, при отсутствии дополнительных нарушений дофаминовой нейротрансмиссии. Это может приводить к потере зашифрованных сигналов в фоновых помехах, что на уровне поведения может проявляться гиперактивностью, импульсивностью и невнимательностью (А). Лечение селективным агонистом α_{2A}-рецепторов (Б) будет усиливать сигнал за счет прямой стимуляции постсинаптических рецепторов, в результате чего улучшится способность пациента фокусироваться и сидеть на одном месте

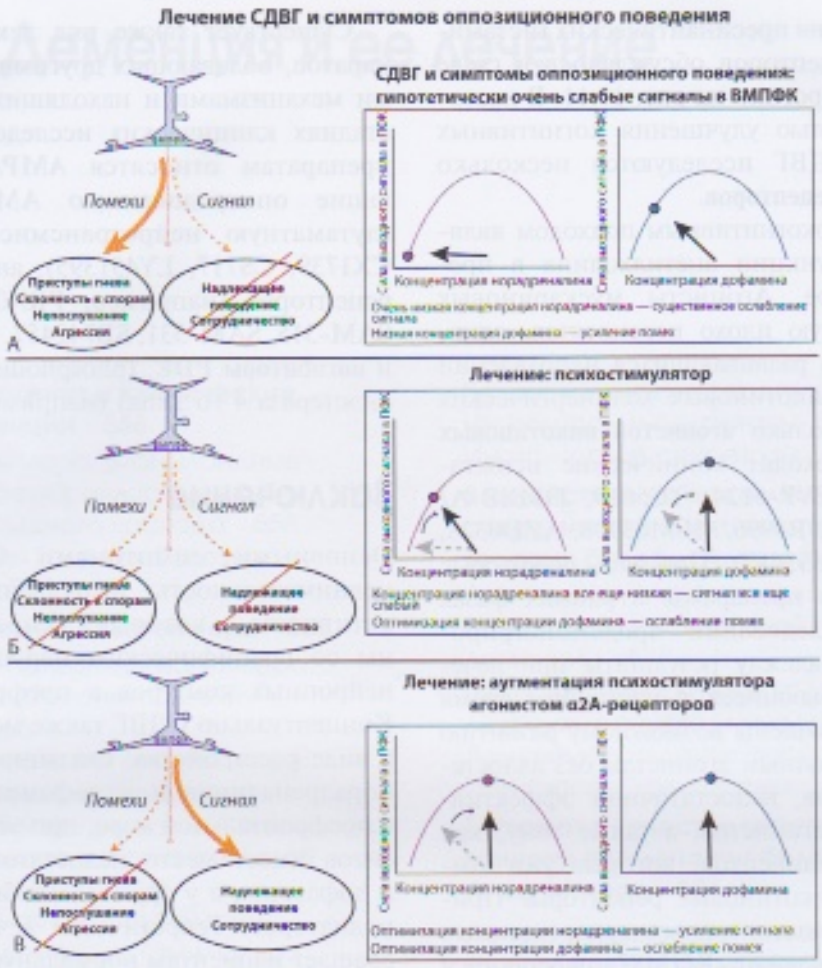


Рис. 12.39. Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и симптомов оппозиционного поведения. Пациенты с СДВГ и симптомами оппозиционного поведения часто могут быть склонны к спорам, непослушными и агрессивными. Предполагают, что такое поведение некоторых пациентов связано с низкими концентрациями дофамина и очень низкими концентрациями норадреналина в вентромедиальной префронтальной коре (ВМПФК), что вызывает существенное ослабление сигнала и усиление помех (А). Лечение психостимуляторам может ослабить помехи, однако оно не решает проблему существенного недостатка норадреналина (Б), поэтому улучшения со стороны поведения будут частичными. Аугментация психостимулятора агонистом α_{2A}-рецепторов (В) может оптимизировать концентрацию норадреналина, что усилит сигнал в условиях уже оптимизированного высвобождения дофамина

счет ослабления помех, однако оно не решит проблему существенного недостатка норадреналина (см. рис. 12.39, Б), поэтому улучшения со стороны поведения будут частичными. Аугментация психостимулятора агонистом α_{2A}-рецепторов (см. рис. 12.39, В) гипотетически решит эту проблему благодаря оптимизации концентрации норадреналина, что усилит сигнал в условиях уже оптимизированного высвобождения дофамина. На поведенческом уровне это будет проявляться в сотрудничестве с окружающими и надлежащем поведении. Гуанфацин ER одобрен в качестве средства аугментации при лечении тех пациентов с СДВГ, у которых при назначении психостимуляторов удовлетворительный терапевтический ответ не развивается. Данный препарат может быть особенно полезным при лечении пациентов с симптомами оппозиционного поведения.

Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности в будущем

Существует несколько новых механизмов действия, нацеленных на симптомы СДВГ. Все они исследовались также в качестве фармакологических мишеней для лечения когнитивных симптомов, отмечающихся при других психических расстройствах, включая шизофрению и деменцию при болезни Альцгеймера. Усиление гистаминовой активности в префронтальной коре

путем блокирования пресинаптических гистаминовых H_3-ауторецепторов обсуждалось в главе 11 и проиллюстрировано на рис. 11.11. В настоящее время с целью улучшения когнитивных функций при СДВГ исследуются несколько **антагонистов H_3-рецепторов**.

Еще одним прокогнитивным подходом является усиление функции ацетилхолина в префронтальной коре. Агонисты мускариновых рецепторов зачастую плохо переносятся, однако есть несколько развивающихся направлений по стимуляции никотиновых холинергических рецепторов. Несколько **агонистов никотиновых α_7-рецепторов** проходят клинические испытания (например, EVP-6124, TC5619, DMXB-A/GTS21, MEM3454, R4996/MEM63908, AZD0328, ABT560, JN403, RG3487). При этом некоторые из перечисленных препаратов в ранних фазах клинических исследований продемонстрировали подающие надежду результаты при лечении СДВГ. Проводящиеся в настоящее время исследования посвящены возможному развитию толерантности к полным агонистам без аллостерических эффектов, недостаточной эффективности частичных агонистов, а также тому, как лечить курящих пациентов, которые уже стимулируют свои никотиновые рецепторы. Примером мультифункциональных лекарственных препаратов может служить RG3487, являющийся одновременно частичным агонистом никотиновых α_7-рецепторов и **антагонистом серотониновых $5HT_3$-рецепторов**, причем последний механизм действия обсуждался в главе 7 и был представлен на рис. 7.46 в качестве подхода к увеличению концентрации ацетилхолина в коре головного мозга. Новый мультифункциональный антидепрессант вортиоксетин, являющийся антагонистом $5HT_3$-рецепторов, ингибитором серотониновых транспортёров, а также обладающий множеством других фармакологических свойств, также обсуждался в главе 7 и был представлен на рис. 7.89. Вортиоксетин также повышает концентрацию ацетилхолина в экспериментальных моделях и теоретически может применятся в качестве прокогнитивного препарата не только при депрессии, но и при лечении других психических расстройств, в том числе СДВГ. Агонисты различных никотиновых рецепторов, например, **никотиновых $\alpha_4\beta_2$-рецепторов**, обсуждаются в главе 14, посвященной злоупотреблению психоактивными веществами. Данные препараты также исследуются на предмет потенциальных прокогнитивных эффектов (например, варениклин и ABT560, также являющийся агонистом никотиновых $\alpha_4\beta_2$-рецепторов).

Существует также ряд лекарственных препаратов, обладающих другими прокогнитивными механизмами и находящихся на начальных стадиях клинических исследований. К таким препаратам относятся **AMPAкины**, усиливающие опосредованную AMPA-рецепторами глутаматную нейротрансмиссию (например, CX1739, CS717, LY451395), антагонисты $5HT_6$-рецепторов (например, PRX03140, PRX07034, SAM-315, SAM-531, SB742457, SYN114, SYN120) и **ингибиторы PDE_4** (phosphodiesterase 4, фосфодиэстераза 4-го типа) (например, HT0712).

Заключение

Основными симптомами СДВГ являются невнимательность, импульсивность и гиперактивность, которые теоретически связаны со специфическим нарушением функций нейронных контуров в префронтальной коре. Концептуально СДВГ также можно представить в виде расстройства, связанного с нарушением норадреналиновой и дофаминовой регуляции в префронтальной коре, при этом у одних пациентов имеет место недостаток норадреналина и дофамина, а у других — избыток этих нейромедиаторов. Теоретически лечение СДВГ возвращает пациентам нормальную эффективность обработки информации в нейронных контурах префронтальной коры. Существуют различия между детьми и взрослыми с СДВГ. Все большее внимание в психофармакологии уделяется разработке специальных рекомендаций по лечению взрослых пациентов (например, лечение коморбидных состояний и применение лекарственных препаратов, не являющихся психостимуляторами). В данной главе были подробно рассмотрены механизмы действия психостимуляторов, применяющихся для лечения СДВГ, как с точки зрения фармакодинамики, так и с точки зрения фармакокинетики. При лечении СДВГ целью является усиление не фазических, а тонических эффектов норадреналина и дофамина за счет контроля скорости доставки психостимуляторов, а также продолжительности и степени занятия транспортёров психостимуляторами. Обсуждались теоретические механизмы действия СИОЗН, таких как атомоксетин, а также их возможные преимущества при назначении взрослым пациентам, испытывающим стресс и имеющим коморбидные психические расстройства. Также были представлены эффекты нового агониста адренергических α_{2A}-рецепторов — гуанфацина ER.

Глава

13 Деменция и ее лечение

Этиология, патогенез и клинические признаки деменции 556

Болезнь Альцгеймера: β-амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки 558

Гипотеза амилоидного каскада 558

Аполипопротеин Е и риск болезни Альцгеймера 563

Три стадии болезни Альцгеймера 563

Первая стадия болезни Альцгеймера: доклиническая (бессимптомный амилоидоз) 566

Вторая стадия болезни Альцгеймера: легкие когнитивные нарушения (симптоматическая, преддементная стадия амилоидоза с незначительной нейродегенерацией) 569

Третья, финальная стадия болезни Альцгеймера: деменция (амилоидоз в сочетании с нейродегенерацией и когнитивным снижением) 573

Воздействие на амилоид в качестве основы будущего болезнь-модифицирующего лечения болезни Альцгеймера 575

Вакцины и иммунотерапия 576

Ингибиторы γ-секретазы 577

Ингибиторы β-секретазы 577

Воздействие на ацетилхолин в качестве современной симптоматической терапии болезни Альцгеймера 577

Ацетилхолин и фармакологическая основа холинэстеразной терапии деменции 577

Гипотеза холинергического дефицита, лежащего в основе амнезии при болезни Альцгеймера и других формах деменции 583

Ингибиторы холинэстеразы 583

Глутамат в качестве терапевтической мишени при лечении болезни Альцгеймера 586

Лечение психопатологических симптомов и поведенческих нарушений при деменции 589

Другие предполагаемые терапевтические мишени при лечении деменции 591

Заключение 592

В данной главе будет представлен краткий обзор различных причин деменций, а также патофизиологических механизмов, лежащих в основе заболеваний этой группы. Помимо этого, будут рассмотрены новейшие диагностические критерии, а также клинически значимые для диагностики болезни Альцгеймера биомаркеры. Для ознакомления с подробными клиническими описаниями и диагностическими критериями того или иного типа деменции читателю следует обратиться к соответствующим диагностическим руководствам. В данной главе акцент будет сделан на раскрытии связей между патофизиологическими механизмами, нейронными контурами, нейромедиаторами и симптомами деменции, при этом особое внимание будет уделено болезни Альцгеймера. Целью данной главы является ознакомление читателя с биологическими и клиническими аспектами деменции, с современными методами ее лечения, а также с новыми терапевтическими подходами, которые появятся в ближайшем будущем. Будет рассмотрена биологическая основа симптомов деменции, а также то, каким образом выраженность этих симптомов снижается благодаря действию психотропных препаратов. Кроме того, будут обсуждаться механизмы действия этих лекарственных препаратов. Чтобы получить подробную информацию о дозах, побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях, а также о других вопросах, связанных с применением этих препаратов в клинической практике, читателю следует обратиться к лекарственным справочникам (таким, как *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*).

Этиология, патогенез и клинические признаки деменции

Деменция характеризуется нарушением памяти (амнезия), которое сочетается либо с нарушениями речи (афазия), двигательных функций (апраксия) и узнавания (агнозия), либо с нарушениями исполнительных функций, таких как рабочая память и функция решения задач. Также могут иметь место изменения личности, которые в некоторых случаях могут наблюдаться даже раньше, чем нарушения памяти. У деменции может быть множество причин (табл. 13.1–13.3). Отдельные патологические процессы, связанные с основными формами деменции, перечислены в табл. 13.1. Понимание патогенеза заболевания не всегда предполагает наличие надлежащих методов лечения: зачастую неясно, каким образом информацию о патологических процессах в головном мозге можно использовать при разработке фармакологических подходов к лечению. На сегодняшний день основные надежды сосредоточены в области амилоидной патологии — изучаются новые методы лечения, направленные на нарушение образования амилоида при болезни Альцгеймера, что будет рассмотрено ниже.

Таблица 13.1. Патологические процессы, связанные с отдельными формами дегенеративных деменций

Болезнь	Патология
Болезнь Альцгеймера	Патология амилоида/т-белка
Деменция с тельцами Леви Деменция при болезни Паркинсона Мультисистемная атрофия	Патология α-синуклеина
Лобно-височная (фронтотемпоральная) деменция Прогрессирующий супрануклеарный паралич взора Кортикобазальная дегенерация	Патология т-белка
Болезнь Гентингтона Спиноцеребеллярная атаксия	Тринуклеотидные повторы
Болезнь Вильсона–Коновалова (медь) Болезнь Галлервордена–Шпатца (железо)	Токсическая/метаболическая
Метахроматическая лейкодистрофия	Лейкодистрофия
Болезнь Кройцфельдта–Якоба Вариант болезни Кройцфельдта–Якоба (губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота) Болезнь Герстмана–Штройсслера–Шайнкера Фатальная семейная бессонница (таламическая деменция)	Прионные деменции

Таблица 13.2. Нарушения памяти не всегда являются болезнью Альцгеймера: клинические особенности отдельных форм дегенеративных деменций

Деменция	Клинические особенности
Болезнь Альцгеймера	Нарушения памяти Афазия Апраксия Агнозия
Деменция с тельцами Леви	Нарушения памяти Неустойчивость внимания Экстрапирамидные знаки Психоз (галлюцинации)
Фронтотемпоральная деменция	Нарушения памяти Нарушения речи/произношения Расторможенность Гиперорализм
Болезнь Гентингтона	Нарушения памяти Нарушение исполнительных функций Хорея
Болезнь Кройцфельдта–Якоба	Нарушения памяти Атаксия Миоклонус Нарушения речи

Только нарушения памяти не являются достаточными основаниями для установления диагноза болезни Альцгеймера (табл. 13.2). Деменция при болезни Альцгеймера является, вероятно, самой распространенной и наиболее изученной деменцией, однако клинический диагноз часто помогают установить дополнительные симптомы, имеющиеся наряду с нарушением памяти (см. табл. 13.2). Усложняет диагностику тот факт, что у многих пациентов наблюдаются смешанные формы деменции, например, деменция при болезни Альцгеймера в сочетании с деменцией с тельцами Леви либо деменция при болезни Альцгеймера в сочетании с сосудистой деменцией (рис. 13.1). В подобных случаях установление диагноза на основании одних клинических признаков довольно трудно и окончательный диагноз порой может быть установлен лишь после вскрытия. В действительности, большинство типов деменции являются патологоанатомическими, а не клиническими диагнозами.

В табл. 13.3 представлены различные типы так называемых недегенеративных деменций.

Таблица 13.3. Недегенеративные деменции

Сосудистые	Мультиинфарктная деменция Деменция, вызванная одиночным стратегически расположенным инфарктом головного мозга (strategic single-infarct dementia) Болезнь мелких сосудов головного мозга Гипоперфузия пограничных зон (watershed area hypoperfusion: пограничные зоны — зоны, лежащие на стыке двух различных неанастомозирующих сосудистых бассейнов. — *Примеч. ред.*)
Инфекционные	ВИЧ-деменция Нейросифилис Болезнь Уиппла Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия Туберкулез Болезни, вызванные грибками/простейшими Саркоидоз
Демиелинизирующие	Рассеянный склероз
Эндокринные	Гипотиреоз Синдром Кушинга Недостаточность коры надпочечников Гипопаратиреоз Гиперпаратиреоз
Повреждения мозга	Постаноксические Постэнцефалитические Хроническая субдуральная гематома
Недостаточность витаминов	B_{12}, B_1, фолиевой кислоты, никотиновой кислоты
Васкулиты	Красная волчанка Болезнь Шегрена
Интоксикации	Расстройства, связанные с накоплением тяжелых металлов (мышьяк, ртуть, свинец) Промышленные/средовые яды (удобрения, пестициды) Лекарственные препараты Хроническое злоупотребление алкоголем/наркотиками Синдром Вернике–Корсакова Болезнь Маркиафавы–Биньями
Органная недостаточность	Печеночная энцефалопатия Уремическая энцефалопатия Легочная недостаточность
Другие причины	Синдром деменции при депрессии Нормотензивная гидроцефалия Неконвульсивный эпилептический статус Острая перемежающаяся порфирия

Смешанные формы деменций: сочетание болезни Альцгеймера с другими типами деменций

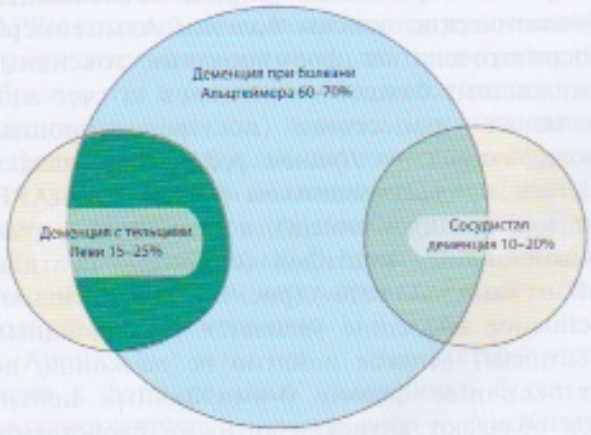


Рис. 13.1. Смешанные формы деменций. Существует несколько типов деменций, наиболее распространена среди них деменция при болезни Альцгеймера. Различные типы деменций отличаются друг от друга лежащими в их основе патофизиологическими механизмами. Несколько типов деменций могут сосуществовать вместе и на практике у многих пациентов болезнь Альцгеймера сочетается с деменцией с тельцами Леви либо с сосудистой деменцией

Часть из них после выявления причинного фактора поддается лечению, а часть — нет. Прежде чем делать вывод о том, что деменция связана с болезнью Альцгеймера, следует исключить указанные причины в ходе всестороннего клинического и лабораторного обследования.

Болезнь Альцгеймера: β-амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки

Если болезнь-модифицирующая терапия не будет разработана, согласно прогнозам, в течение последующих 40 лет количество лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, экспоненциально возрастет во всем мире, увеличившись в четыре раза, то есть к 2050 г. болен будет каждый восемьдесят пятый человек на Земле — это около ста миллионов человек. К счастью, в настоящее время разрабатываются лекарственные препараты, воздействующие на различные известные патогенетические механизмы, такие, например, как формирование амилоидных бляшек. Действие этих препаратов направлено на приостановление или замедление прогрессирования болезни Альцгеймера до наступления того момента, когда нейроны будут уже безвозвратно утрачены. Для начала читателю необходимо понять, каким образом в головном мозге образуются амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки, являющиеся ключевыми признаками болезни Альцгеймера. Понимание этих механизмов поможет разобраться в современных диагностических критериях болезни Альцгеймера, получить представление о том, как и почему в диагностический процесс включаются биомаркеры, а также выяснить предпосылки активных поисков новых лекарственных препаратов.

Гипотеза амилоидного каскада

Ведущая современная теория, объясняющая биологические основы болезни Альцгеймера, сосредоточена на формировании токсичных амилоидных бляшек из пептидов за счет аномального процессинга (посттрансляционная модификация. — *Примеч. ред.*) белка, являющегося предшественником β-амилоида (APP, amyloid precursor protein), в токсичные формы β-амилоидных пептидов (синоним: пептиды Aβ, от «амилоид бета») (рис. 13.2–13.9). Почему основное внимание уделяется β-амилоидным пептидам? Многое понятно не до конца, но нетоксичные формы β-амилоидных пептидов обладают антиоксидантными свойствами, а также они способны образовывать хелатные соединения с ионами металлов и регулировать транспорт холестерина; помимо этого, они могут принимать участие в восстановлении кровеносных сосудов, выполняя роль изоляционного материала на участках повреждения или утечки и защищая от острого повреждения головного мозга. Считается, что природа болезни Альцгеймера состоит в образовании токсичных β-амилоидных пептидов, что приводит к отложению амилоидных бляшек в головном мозге и диффузному разрушению нейронов во всех его областях, подобно тому, как аномальное отложение холестерина в кровеносных сосудах приводит к атеросклерозу.

Таким образом, можно сказать, что природа болезни Альцгеймера заключается в избыточном образовании β-амилоидных пептидов или в недостаточном их удалении. Одна из гипотез состоит в том, что у некоторых пациентов, предрасположенных к болезни Альцгеймера, в нейронах имеются определенные аномалии: либо в генах, кодирующих так называемый белок — предшественник амилоида (APP), либо в ферментах, которые разрезают этот белок-предшественник на более мелкие пептиды, либо в механизмах устранения этих пептидов из головного мозга и из организма. Предшественник амилоида является трансмембранным белком, С-конец которого расположен внутри нейрона, а N-конец — снаружи. Один из путей процессинга предшественника амилоида задействует фермент α-секретазу и не приводит к образованию токсичных пептидов (см. рис. 13.2). α-Секретаза разрезает белок — предшественник амилоида на участке, расположенном вблизи выхода белковой молекулы за пределы мембраны. В результате образуются два пептида: растворимый фрагмент, известный как α-APP, и фрагмент меньшего размера — пептид из 83 аминокислот. Последний остается встроенным в мембрану до того момента, пока не будет разрезан вторым ферментом — γ-секретазой, действующей внутри мембраны (рис. 13.3). Благодаря действию γ-секретазы образуются два пептида меньшего размера, p3 и p7, которые, очевидно, не являются амилоидогенными, а следовательно, они нетоксичны (см. рис. 13.2).

Другой путь процессинга предшественника амилоида может приводить к образованию токсичных пептидов, формирующих амилоидные бляшки (так называемые амилоидогенные пептиды). В данном случае другой фермент, β-секретаза, разрезает белок — предшественник амилоида несколько дальше того участка, где белковая молекула покидает пределы мембраны.

Процессинг белка — предшественника амилоида и образование растворимых пептидов

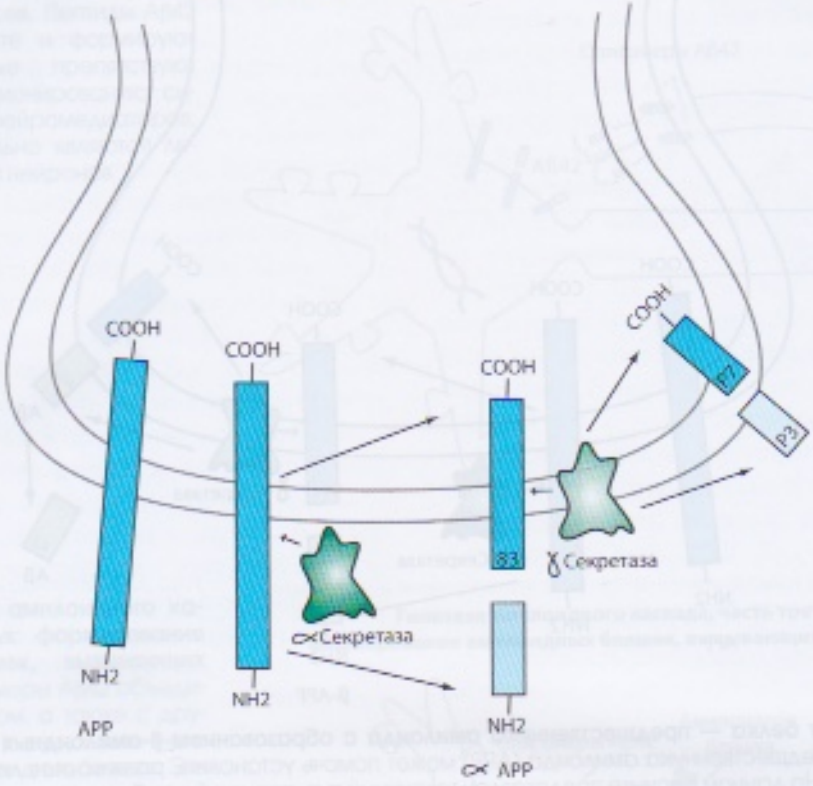


Рис. 13.2. Процессинг белка — предшественника амилоида с образованием растворимых пептидов. Путь процессинга белка — предшественника амилоида (APP, amyloid precursor protein) может помочь установить, развивается ли у индивида болезнь Альцгеймера или нет. На данном рисунке представлен нетоксичный путь процессинга белка — предшественника амилоида. Предшественник амилоида является трансмембранным белком, С-конец которого расположен внутри нейрона, а N-конец — снаружи. Фермент α-секретаза разрезает белок — предшественник амилоида на участке, расположенном вблизи выхода белковой молекулы за пределы мембраны. В результате образуются два пептида: растворимый α-APP, и пептид из 83 аминокислот, остающийся встроенным в мембрану. Второй фермент, γ-секретаза, разрезает встроенный в мембрану пептид на два пептида меньшего размера, p3 и p7, которые не являются амилоидогенными, а следовательно, они нетоксичны

В результате образуются два пептида: растворимый фрагмент под названием β-APP и фрагмент меньшего размера — пептид из 91 аминокислоты. Последний остается встроенным в мембрану до того момента, пока не будет разрезан γ-секретазой внутри мембраны (см. рис. 13.3). В результате образуются β-амилоидные пептиды (пептиды Aβ), состоящие из 40, 42 или 43 аминокислот и являющиеся амилоидогенными, особенно Aβ42 (см. рис. 13.3).

Генетические аномалии при болезни Альцгеймера могут обусловливать образование измененного предшественника амилоида, из которого после процессинга по второму пути за счет β-секретазы будут образовываться особо токсичные пептиды меньшего размера. У лиц, не заболевающих болезнью Альцгеймера, могут образовываться пептиды, которые оказываются не настолько токсичными либо устраняются за счет эффективных механизмов, предотвращающих развитие нейротоксичности. Таким образом, гипотеза амилоидного каскада при болезни Альцгеймера начинается с предполагаемой аномалии (только генетической либо генетической и средовой) белка — предшественника амилоида (APP), который затем подвергается процессингу и разрезается на пептиды меньшего размера таким образом, что в результате образуется множество токсичных пептидов, которые накапливаются и формируют разрушающие нейроны амилоидные бляшки (то есть амилоидоз) и нейрофибриллярные клубки. Предполагается, что этот процесс запускает летальный химический каскад, который в конечном итоге приводит к развитию болезни Альцгеймера (рис. 13.3–13.8).

Аномальные гены или другие факторы приводят к формированию измененного белка — предшественника амилоида либо к изменению

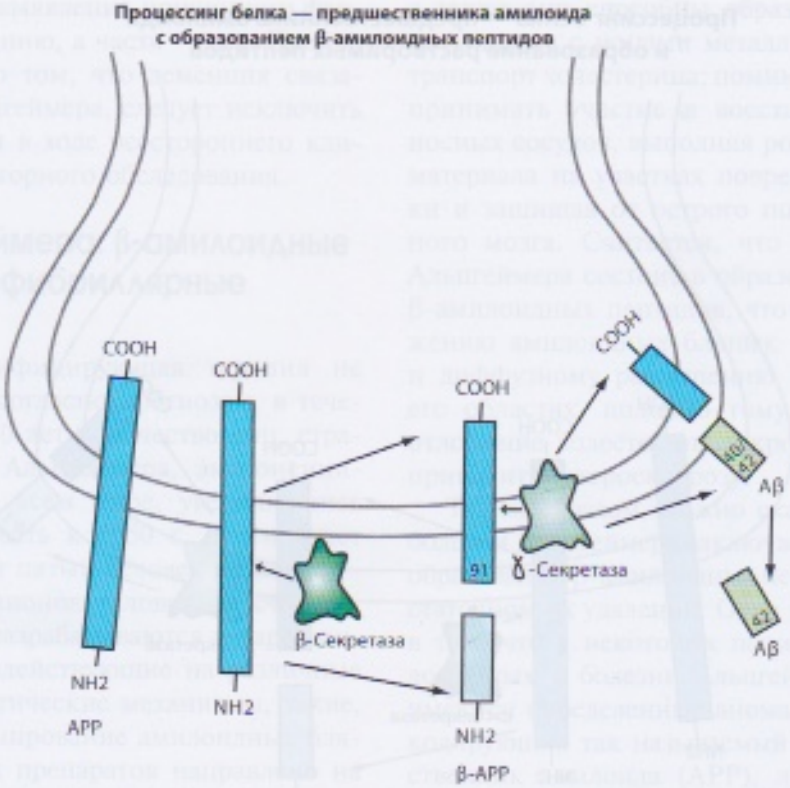


Рис. 13.3. Процессинг белка — предшественника амилоида с образованием β-амилоидных пептидов. Путь процессинга белка — предшественника амилоида (APP) может помочь установить, развивается ли у индивида болезнь Альцгеймера или нет. На данном рисунке представлен токсичный путь процессинга белка — предшественника амилоида. Предшественник амилоида является трансмембранным белком, С-конец которого расположен внутри нейрона, а N-конец — снаружи. Фермент β-секретаза разрезает белок — предшественник амилоида несколько дальше того участка, где белковая молекула покидает пределы мембраны. В результате образуются два пептида: растворимый β-APP и пептид из 91 аминокислоты, встроенный в мембрану. Затем γ-секретаза разрезает встроенный в мембрану пептид. В результате образуются β-амилоидные пептиды (пептиды Aβ), состоящие из 40, 42 или 43 аминокислот. Эти токсические (амилоидогенные) пептиды формируют амилоидные бляшки

Гипотеза амилоидного каскада, часть первая: возрастающее образование пептидов Aβ42

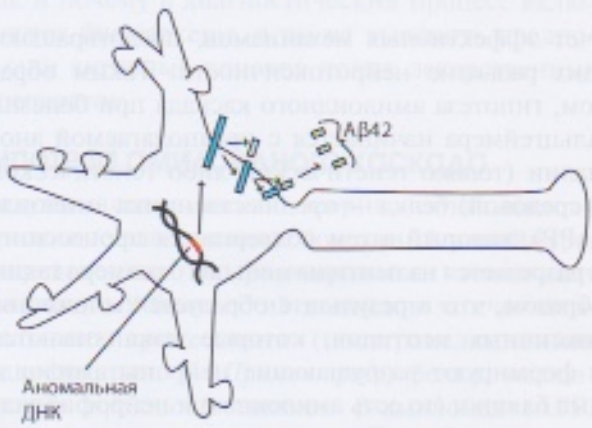


Рис. 13.4. Гипотеза амилоидного каскада, часть первая: возрастающее образование пептидов Aβ42. Одна из теорий патофизиологии болезни Альцгеймера основывается на генетических аномалиях белка — предшественника амилоида, в результате чего в ходе процессинга этого белка по пути с участием β-секретазы образуются токсические пептиды малого размера (особенно Aβ42, как это показано на данном рисунке)

его процессинга, в результате чего образуется слишком много токсичных пептидов Aβ42 (рис. 13.4). Пептиды Aβ42 в свою очередь образуют олигомеры (соединение нескольких копий Aβ42: рис. 13.5). Эти олигомеры могут препятствовать нормальному функционированию синапсов и действию нейромедиаторов, в частности ацетилхолина, однако изначально они не обязательно летальны для нейронов. В конечном итоге олигомеры Aβ42 формируют амилоидные бляшки, которые представляют собой еще бóльшие скопления пептидов Aβ42, связанных с рядом других молекул (рис. 13.6). Затем происходит ряд вредоносных биохимических событий, включая воспалительный ответ, активацию микроглии и астроцитов, а также высвобождение токсичных химических соединений, в том числе цитокинов и свободных радикалов (см. рис. 13.6). Предполагается, что эти химические события за счет изменения активности различных киназ и фосфатаз запускают образование нейрофибриллярных клубков

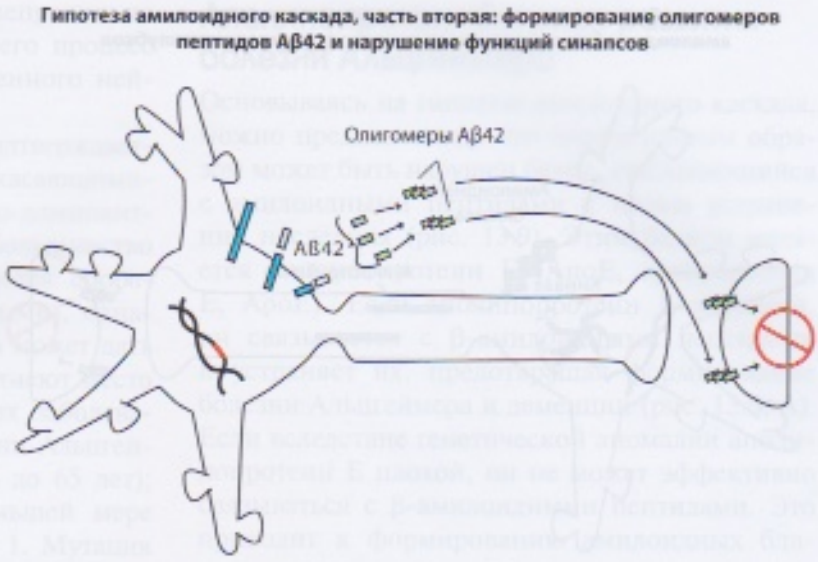


Рис. 13.5. Гипотеза амилоидного каскада, часть вторая: формирование олигомеров пептидов Aβ42 и нарушение функций синапсов. Пептиды Aβ42 объединяются вместе и формируют олигомеры, которые препятствуют нормальному функционированию синапсов и действию нейромедиаторов, однако не обязательно являются летальными для нейронов

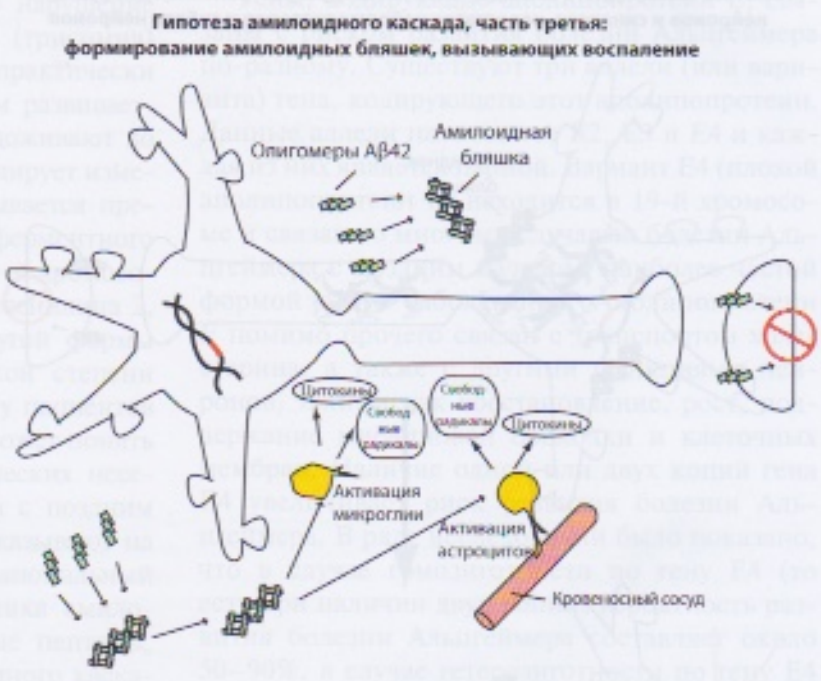


Рис. 13.6. Гипотеза амилоидного каскада, часть третья: формирование амилоидных бляшек, вызывающих воспаление. Олигомеры Aβ42 объединяются друг с другом, а также с другими молекулами, в результате чего формируются амилоидные бляшки. Эти бляшки могут вызвать воспалительный ответ, активацию микроглии и астроцитов, а также высвобождение токсичных химических соединений, таких как цитокины и свободные радикалы

в нейронах: т-белки подвергаются избыточному фосфорилированию и нейрональные микротрубочки превращаются в клубки (рис. 13.7). И наконец вследствие повсеместной синаптической дисфункции, связанной с олигомерами Aβ42, а также в результате дисфункции и смерти нейронов из-за образования амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков снаружи и внутри нейронов соответственно происходит диффузная гибель нейронов (рис. 13.8) и возникает очаговые поражения нейронов коры головного мозга, что приводит к неуклонному прогрессированию симптомов болезни Альцгеймера, таких как амнезия, афазия, агнозия, апраксия и нарушения исполнительных функций. Некоторые исследователи считают, что при болезни Альцгеймера соответствующие патологические процессы могут распространяться от одного нейрона к другому: патологически фосфорилированный т-белок переносится по аксонам, выделяется в синапсы и захватывается соседними клетками. Возможно, патологические т-белки связываются с нормальными т-белками соседних клеток, запуская форми-

Рис. 13.7. Гипотеза амилоидного каскада, часть четвертая: амилоидная бляшка запускает процесс формирования клубков. Амилоидные бляшки и вызываемые ими химические реакции активируют киназы, что приводит к фосфорилированию τ-белков и превращению нейрональных микротрубочек в клубки

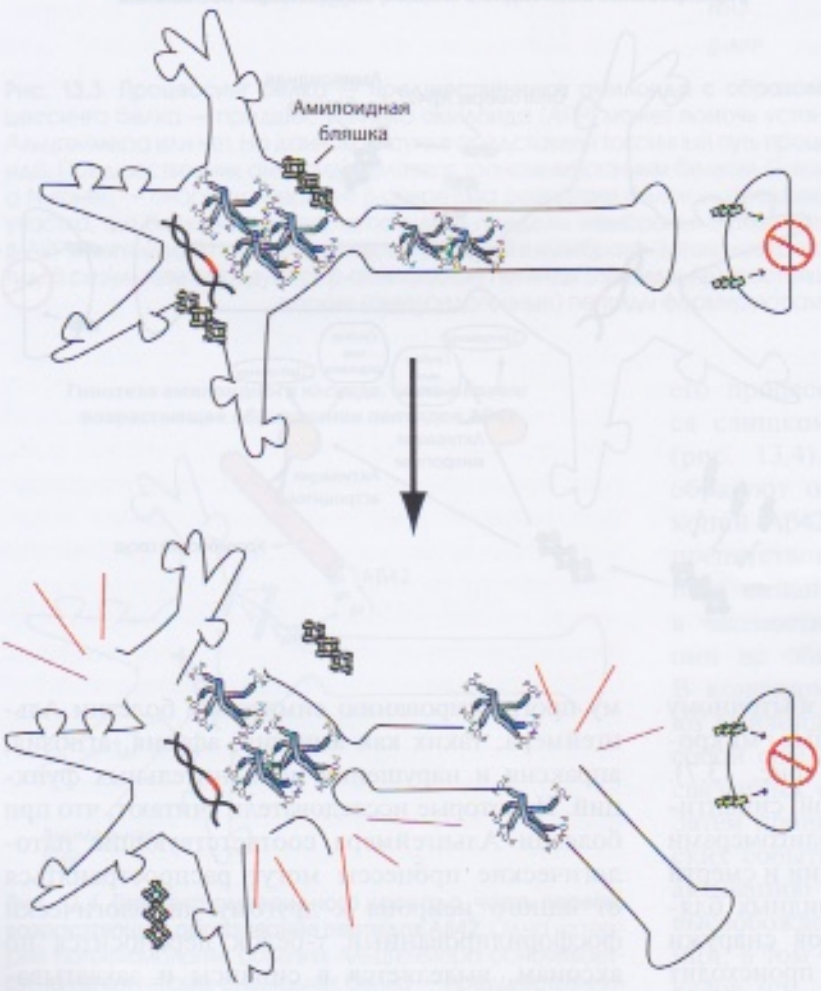


Рис. 13.8. Гипотеза амилоидного каскада, часть пятая: дисфункция нейронов и их гибель. Образование амилоидных бляшек и накопление нейрофибриллярных клубков может приводить к дисфункции нейронов и их гибели

рование новых патологических, неправильно свернутых τ-белков, в результате чего процесс распространяется от одного пораженного нейрона к другому.

Гипотеза амилоидного каскада подтверждается генетическими исследованиями, касающимися редких наследственных аутосомно-доминантных форм болезни Альцгеймера. Большинство случаев болезни Альцгеймера являются спорадическими (то есть ненаследственными), однако изучение наследственных случаев может дать подсказку о том, какие нарушения имеют место при обычных спорадических случаях заболевания. Редкие семейные случаи болезни Альцгеймера имеют раннее начало (то есть до 65 лет); они связаны с мутациями по меньшей мере в трех разных хромосомах: 21, 14 и 1. Мутация в 21-й хромосоме связана с дефектом белка — предшественника амилоида и ведет к усиленному отложению β-амилоида. К слову, при синдроме Дауна имеющееся генетическое нарушение также связано с 21-й хромосомой (трисомия) и, как показывают наблюдения, практически у всех пациентов с этим синдромом развивается болезнь Альцгеймера, если они доживают до 50 лет. Мутация в 14-й хромосоме кодирует измененную форму белка, который называется пресенилин 1 и является компонентом ферментного комплекса γ-секретазы. Мутация в 1-й хромосоме кодирует измененную форму пресенилина 2, который является компонентом другой формы γ-секретазы. Пока не ясно, в какой степени информация об этих трех мутациях у пациентов с редкими семейными случаями поможет понять патофизиологию обычных спорадических несемейных форм болезни Альцгеймера с поздним началом. Однако все эти мутации указывают на то, что причиной деменции является аномальный процессинг белка — предшественника амилоида в амилоидогенные β-амилодные пептиды, что согласуется с гипотезой амилоидного каскада. Считается, что возникающие при спорадических случаях болезни Альцгеймера аномалии процессинга амилоида могут отличаться от тех, что характерны для наследственных случаев данной болезни. Имеющие место при спорадических случаях болезни Альцгеймера аномалии, выполняющие роль причинных факторов, могут быть даже множественными. Однако полученные в ходе исследований доказательства все же свидетельствуют о том, что при болезни Альцгеймера нечто нарушается в амилоидном каскаде. Если это так, предотвратив образование амилоидогенных пептидов, можно предотвратить болезнь Альцгеймера.

Аполипопротеин Е и риск развития болезни Альцгеймера

Основываясь на гипотезе амилоидного каскада, можно предположить, что определенным образом может быть нарушен белок, связывающийся с амилоидными пептидами с целью устранения последних (рис. 13.9). Этим белком является аполипопротеин Е (АпоЕ, apolipoprotein E, АроЕ). Если аполипопротеин Е хороший, он связывается с β-амилоидными пептидами и устраняет их, предотвращая формирование болезни Альцгеймера и деменции (рис. 13.9, А). Если вследствие генетической аномалии аполипопротеин Е плохой, он не может эффективно связываться с β-амилоидными пептидами. Это приводит к формированию амилоидных бляшек, которые откладываются вокруг нейронов, повреждают их и приводят к развитию болезни Альцгеймера (рис. 13.9, Б).

Гены, кодирующие аполипопротеин Е, связаны с риском развития болезни Альцгеймера по-разному. Существуют три аллели (или варианта) гена, кодирующего этот аполипопротеин. Данные аллели называются Е2, Е3 и Е4 и каждая из них является парной. Вариант Е4 (плохой аполипопротеин Е) находится в 19-й хромосоме и связан со многими случаями болезни Альцгеймера с поздним началом, наиболее частой формой этого заболевания. Аполипопротеин Е помимо прочего связан с транспортом холестерина, а также с другими функциями нейронов, такими как восстановление, рост, поддержание миелиновой оболочки и клеточных мембран. Наличие одной или двух копий гена Е4 увеличивает риск развития болезни Альцгеймера. В ряде исследований было показано, что в случае гомозиготности по гену Е4 (то есть при наличии двух копий) вероятность развития болезни Альцгеймера составляет около 50–90%, в случае гетерозиготности по гену Е4 она составляет 45%, в то время как для общей популяции этот показатель равен примерно 20%. У пациентов с болезнью Альцгеймера, обладающих геном Е4, объем отложений амилоида более значителен, а прогрессирование до деменции происходит быстрее, чем у тех пациентов, которые не обладают этим геном. Вариант гена Е2 в некоторой степени может быть даже защитным.

Три стадии болезни Альцгеймера

Раньше предварительный клинический диагноз деменции при болезни Альцгеймера устанавли-

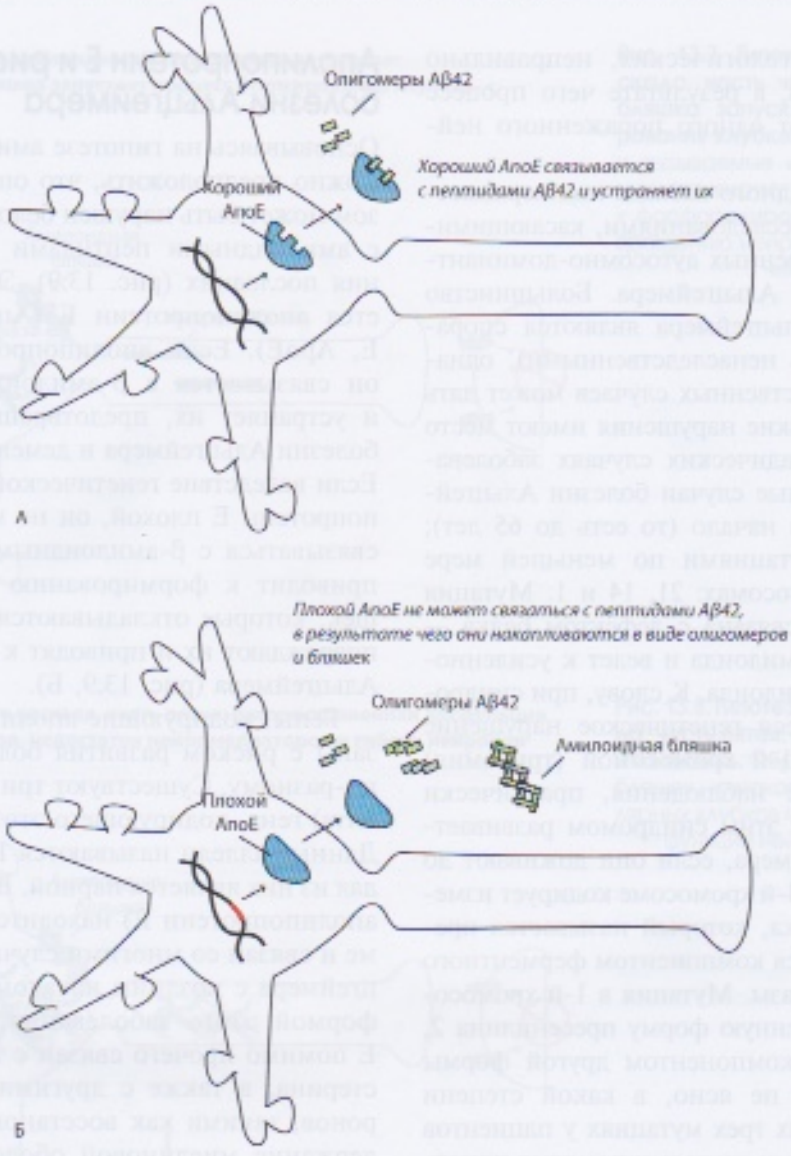


Рис. 13.9. Аполипопротеин Е и болезнь Альцгеймера. Другой вариант гипотезы амилоидного каскада основывается на предположении об аномалиях белка аполипопротеина Е (АпоЕ). (А) Функционирующий надлежащим образом (хороший) аполипопротеин Е связывается с β-амилоидными пептидами и устраняет их, предотвращая формирование болезни Альцгеймера и деменции. (Б) Аномалии в ДНК могут привести к формированию дефектной (плохой) формы аполипопротеина Е, которая не может эффективно связываться с амилоидом. В результате процесс устранения амилоида нарушается, амилоид накапливается и повреждает нейроны, приводя к развитию болезни Альцгеймера

вался на основании неврологического обследования и нейропсихологического тестирования, а окончательный и достоверный диагноз можно было установить лишь на основании посмертной оценки. В 2011 г. диагностические критерии были пересмотрены в двух основных аспектах. Во-первых, понятие болезни Альцгеймера было дополнено описанием трех ее стадий, в чем нашла отражение современная модель динамической последовательности структурно-функциональных изменений головного мозга пожилых людей с течением времени: изначально это нормальное когнитивное функционирование, затем — легкие когнитивные нарушения и, наконец, — развитие деменции при болезни Альцгеймера (рис. 13.10). Во-вторых, в новые диагностические критерии деменции при болезни Альцгеймера были включены пять биомаркеров, которые отражают процессы накопления амилоида (амилоидоз) и нейродегенерации (табл. 13.4).

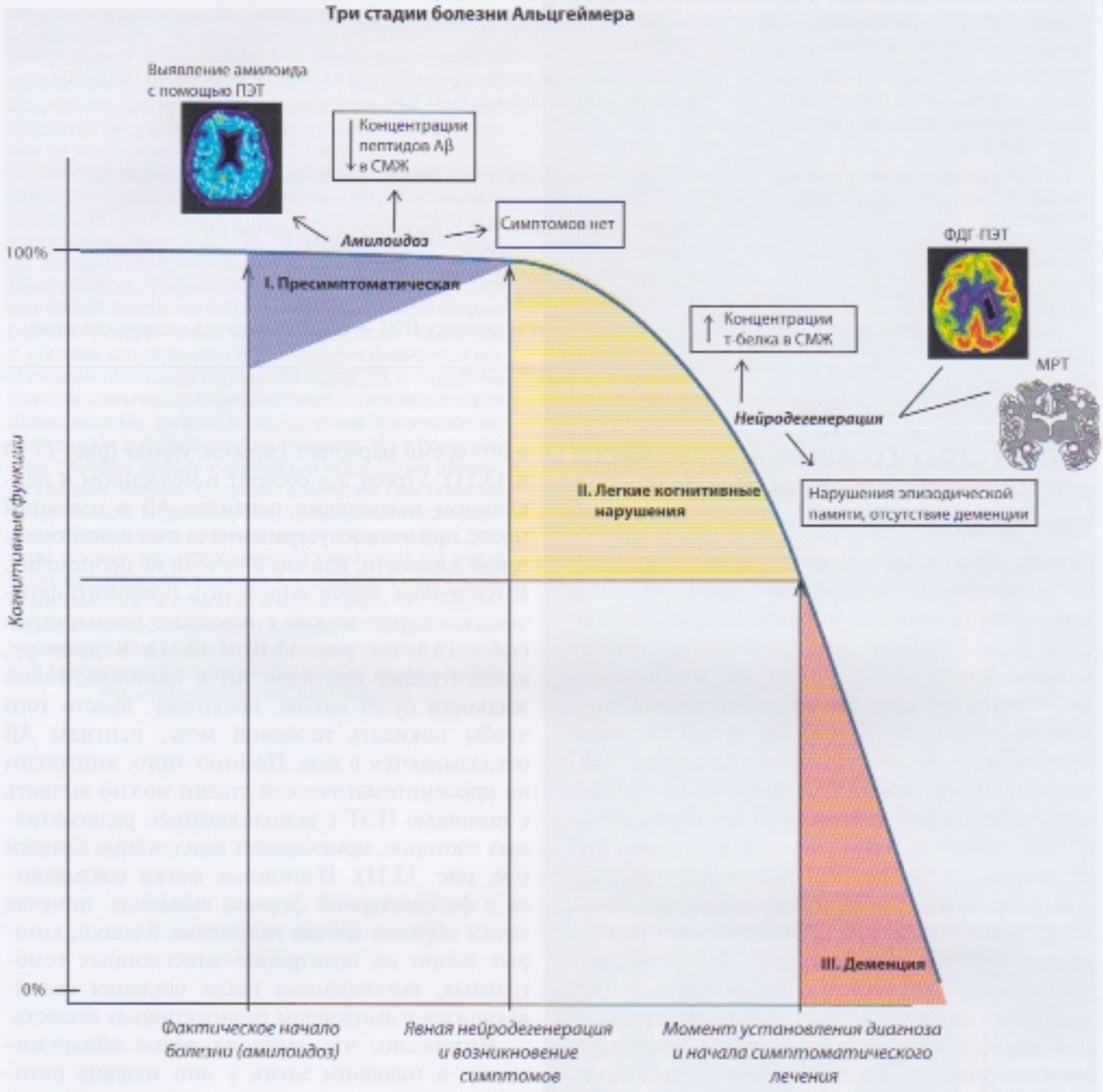


Рис. 13.10. Три стадии болезни Альцгеймера. На первой стадии болезни Альцгеймера (просимптоматическая стадия), когнитивные функции не нарушены, однако концентрация амилоида в головном мозге повышена, о чем свидетельствует положительный результат позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на наличие амилоида, а также снижение концентрации токсических пептидов Aβ в спинномозговой жидкости (СМЖ). Клинические признаки когнитивных нарушений в виде расстройств эпизодической памяти начинают проявляться на второй стадии болезни Альцгеймера (стадия легких когнитивных нарушений). Возникновение клинических симптомов на второй стадии болезни Альцгеймера, по всей видимости, связано с процессом нейродегенерации, о чем свидетельствует высокая концентрация т-белка в спинномозговой жидкости, гипометаболизм глюкозы в головном мозге, выявляемый с помощью позитронно-эмиссионной томографии с применением фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ), а также уменьшение объема ключевых областей головного мозга, определяемое при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ). Третья стадия болезни Альцгеймера (деменция) характеризуется выраженным когнитивным дефицитом. На сегодняшний день лечение симптомов болезни Альцгеймера, как правило, начинается на третьей стадии, спустя длительное время с момента фактического начала заболевания

Таблица 13.4. Биомаркеры, включенные в диагностические критерии болезни Альцгеймера

Биомаркеры накопления амилоида	Биомаркеры нейродегенерации
Аномальное сохранение радиоактивной метки на ПЭТ-сканах, выполненных с целью выявления амилоида	Повышение концентрации τ-белка в СМЖ, как общего (tau), так и фосфорилированного (p-tau)
Низкая концентрация β-амилоидного пептида Aβ42 в СМЖ	Низкий уровень поглощения ФДГ, выявляемый с помощью ПЭТ
	Атрофия, выявленная с помощью структурной МРТ: • атрофия гиппокампа; • увеличение желудочков; • истончение коры

СМЖ — спинномозговая жидкость, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Первая стадия болезни Альцгеймера: доклиническая (бессимптомный амилоидоз)

Совершенно очевидно, что деменция при болезни Альцгеймера не возникает сразу же после появления первой амилоидной бляшки в головном мозге. Похоже, что образование ранних бляшек протекает относительно бессимптомно. Однако со временем количество накопившихся бляшек, по-видимому, достигает некой критической точки и запускает процесс нейродегенерации (или по меньшей мере связано с нейродегенерацией), которая приводит к развитию деменции. Не совсем ясно, сопутствует амилоидоз нейродегенеративному процессу или обусловливает его. Биомаркеры амилоида, безусловно, помогают в диагностике ранних стадий болезни Альцгеймера. Лекарственные препараты, которые будут рассмотрены ниже, включают множество веществ, препятствующих накоплению амилоида, которые в настоящее время изучаются в клинических исследованиях. Применение подобных препаратов основывается на предположении о том, что амилоид запускает нейродегенерацию и, следовательно, препятствуя амилоидозу, можно остановить или замедлить прогрессирование болезни Альцгеймера. Однако отсутствие на сегодняшний день убедительных доказательств клинической пользы этого подхода свидетельствует о том, что причиной нейродегенерации может быть другой процесс, происходящий одновременно с накоплением амилоида.

В данном разделе будет рассмотрено, каким образом визуализация амилоида повышает точность диагностики болезни Альцгеймера на ранних стадиях. Первая стадия болезни Альцгеймера считается доклинической и латентной, однако в это время нарастает скрытая угроза (рис. 13.10 и 13.11). Угроза эта состоит в медленном и неуклонном накоплении пептидов Aβ в головном мозге, при этом их устранение за счет спинномозговой жидкости, плазмы и печени не происходит. В настоящее время определить пресимптоматическую стадию можно с помощью биомаркеров (табл. 13.4, см. рис. 13.10 и 13.11). К примеру, концентрация пептидов Aβ в спинномозговой жидкости будет *низкой*, поскольку, вместо того чтобы покидать головной мозг, пептиды Aβ откладываются в нем. Помимо этого, амилоидоз на пресимптоматической стадии можно выявить с помощью ПЭТ с использованием радиоактивных изотопов, помечающих амилоидные бляшки (см. рис. 13.11). Изотопные метки связываются с фибриллярной формой амилоида, помечая таким образом зрелые нейритные бляшки, которые видно на позитронно-эмиссионных томограммах, выполненных после введения связывающихся с амилоидом радиоактивных веществ.

Интересно, что амилоид редко обнаруживается в головном мозге у лиц младше пятидесяти лет, даже у тех, кто обладает связанным с высоким риском генотипом E4. Хотя у большинства здоровых людей пожилого возраста с нормальными когнитивными функциями не обнаруживается отложений амилоида (см. рис. 13.11, А), около четверти пожилых людей с нормальными когнитивными функциями из группы контроля являются амилоид-позитивными (см. рис. 13.11, Б), что позволяет предполагать у них пресимптоматическую форму болезни Альцгеймера (см. рис. 13.10). Примерно у половины пациентов с легкими когнитивными нарушениями не обнаруживается отложений амилоида (см. рис. 13.11, В), у другой же половины обнаруживается умеренное (см. рис. 13.11, Г) либо выраженное отложе-

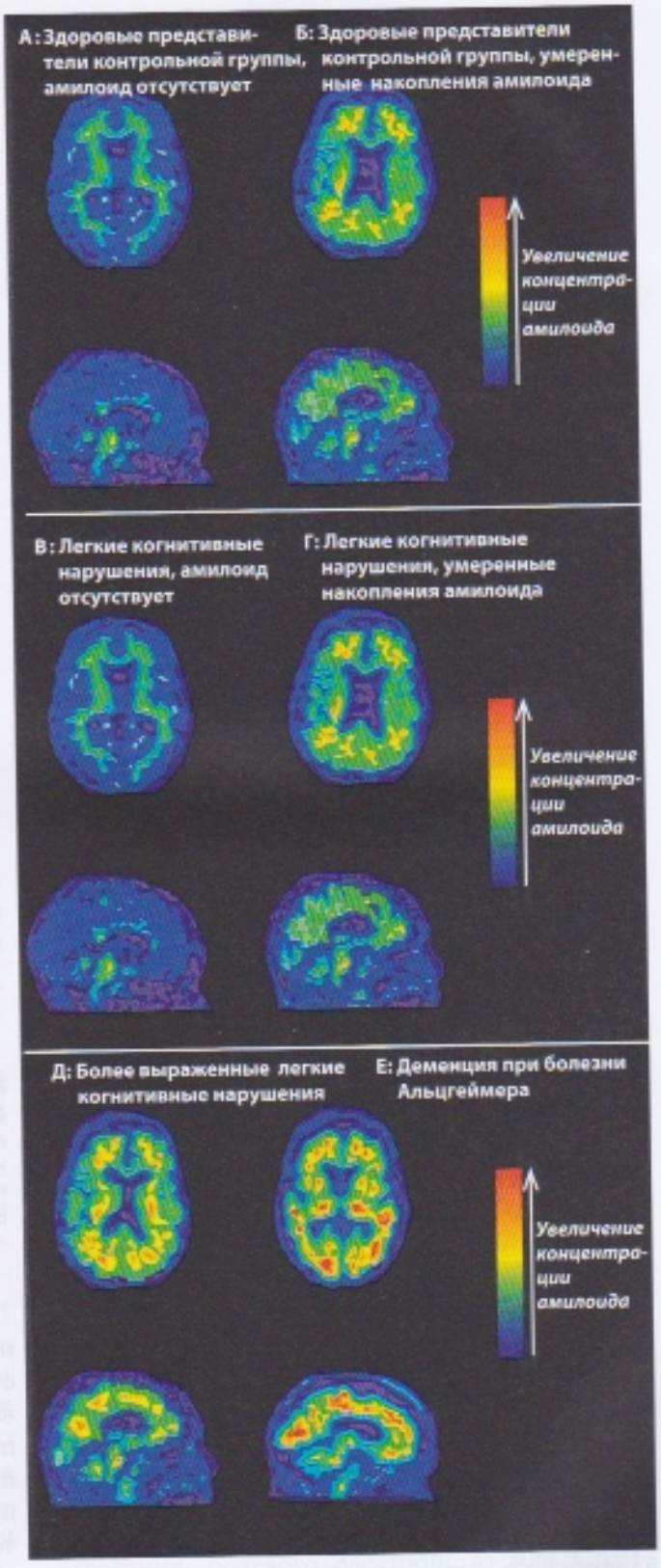


Рис. 13.11. Визуализация амилоида с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Наличие амилоида на разных стадиях прогрессирующей болезни Альцгеймера можно выявить с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием радиоактивных изотопов, помечающих амилоидные бляшки. У лиц с нормальными когнитивными функциями из контрольной группы (А), результаты позитронно-эмиссионной томографии демонстрируют отсутствие амилоида. Лица с нормальными когнитивными функциями, у которых, однако, выявляется умеренное накопление амилоида (Б), по-видимому, находятся на первой, пресимптоматической стадии болезни Альцгеймера. Легкие когнитивные нарушения часто имеют место на второй, продромальной стадии болезни Альцгеймера. Однако не у всех пациентов с легкими когнитивными нарушениями выявляется накопление амилоида в головном мозге (В). В подобных случаях клинически определяемые когнитивные нарушения вызваны, скорее всего, другими причинами, не связанными с болезнью Альцгеймера. Но в большинстве случаев легкие когнитивные нарушения являются предвестниками будущей деменции при болезни Альцгеймера. В таких случаях (Г), накопление амилоида сопровождается когнитивными нарушениями. При этом количество накопленного амилоида по мере прогрессирования болезни Альцгеймера нарастает, а выраженность симптомов когнитивных нарушений увеличивается (Д). Третья (и последняя) стадия болезни Альцгеймера характеризуется клинически очевидной деменцией; в головном мозге легко увидеть значительные накопления амилоида (Е)

ние амилоида (см. рис. 13.11, Д). Почти у 100% пациентов с вероятным клиническим диагнозом болезни Альцгеймера выявляются выраженные отложения амилоида (см. рис. 13.11, Е).

Таким образом, отложение β-амилоида не является специфическим для стадии деменции при болезни Альцгеймера, но оно может означать, что фитиль уже подожжен и паличиству-

ет пресимптоматическая стадия. Выполнение серии нейровизуализационных исследований пациентов с вероятной болезнью Альцгеймера показывает ежегодное увеличение количества амилоида примерно на 4%. Хотя на пресимптоматической стадии болезни Альцгеймера и выявляются отложения амилоида, никаких клинических признаков в этот период по определению нет, вероятно, из-за того что нейродегенерация еще недостаточно выражена. К возникновению симптомов второй и третей стадий болезни Альцгеймера приводят не амилоидные бляшки, а связанная с ними впоследствии нейродегенерация.

Если говорить о прогрессировании пресимптоматической стадии болезни Альцгеймера в симптоматическую стадию легких когнитивных нарушений, наиболее тревожным является тот факт, что, согласно некоторым исследованиям, отложения β-амилоида на доклинической стадии уже связаны с определенной степенью атрофии серого вещества гиппокампа и задней поясной извилины, что можно увидеть на структурном МРТ-сканировании (рис. 13.12). У лиц пожилого возраста с нормальными когнитивными функциями и генотипом Е4 выявляется бóльшая потеря объема гиппокампа, чем у взрослых лиц с нормальными когнитивными функциями, не являющихся носителями генотипа Е4. Кроме того, у таких лиц пожилого возраста с нормальными когнитивными функциями и генотипом Е4 атрофия развивается быстрее, поэтому можно утверждать, что повышенная концентрация β-амилоида и генотип Е4 связаны с атрофией серого вещества даже у лиц без когнитивных расстройств. Атрофию гиппокампа и истончение энторинальной, височной и теменной коры можно достоверно выявить у лиц без симптомов болезни примерно за десять лет до развития деменции.

После того как первую, пресимптоматическую, стадию болезни Альцгеймера стало возможно выявить с помощью биомаркеров, ее стали рассматривать в качестве края единого континуума, который представляет собой процесс формирования бляшек и клубков, неуклонно ведущий к деменции. Однако у некоторых пациентов могут образовываться амилоидные бляшки, но при этом прогрессирования до нейродегенерации и деменции не происходит. Поэтому в настоящее время необходимы дальнейшие исследования доклинической стадии, чтобы можно было достоверно определить, у кого из пациентов прогрессирование болезни

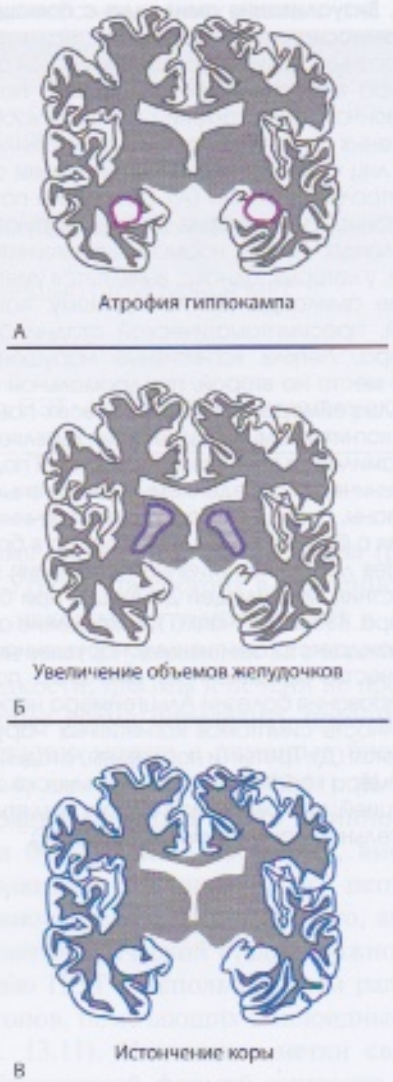


Рис. 13.12. Структурная магнитно-резонансная томография. Атрофия гиппокампа (А) и увеличение объемов желудочков мозга (Б) отмечаются и при нормальном старении, однако у пациентов с болезнью Альцгеймера утрата объема мозга прогрессирует значительно быстрее. В головном мозге у пациентов с болезнью Альцгеймера также отмечается прогрессирующее истончение коры

неизбежно (эти лица, по-видимому, на данной стадии будут нуждаться в лечении разрабатываемыми в настоящее время антиамилоидными препаратами), а у кого нет. Ранние изменения головного мозга на доклинической стадии при болезни Альцгеймера предвещают клиническую прогрессию к деменции и согласуются с современной гипотезой амилоидного каскада. Однако на сегодняшний день сложно определить, в отношении какой категории пациентов информация об изменениях в головном мозге обладает прогностической ценностью. Поэтому пока неясно, как можно сделать точный прогноз

для конкретного пациента, располагая данными о биомаркерах. Для исследователей основным остается вопрос о том, существует ли пороговый уровень отложения β-амилоида, при котором развивается атрофия головного мозга или же имеет место некий другой процесс, возникающий позднее, протекающий затем одновременно с отложением амилоида и вызывающий атрофию головного мозга. Открытым остается вопрос о точном определении понятия патологического уровня отложения β-амилоида (см. рис. 13.11), поэтому диагноз пресимптоматической стадии болезни Альцгеймера (наличие амилоидоза при отсутствии симптомов) в настоящее время используется лишь в научных исследованиях.

Факторы риска, которые на данной пресимптоматической стадии могут ускорить темп или увеличить вероятность прогрессирования до деменции, включают депрессию, сахарный диабет 2-го типа, генотип E4 и сосудистые заболевания, особенно церебральную эмболию. Некоторые эксперты даже задаются вопросом, можно ли называть эффекты влияния диабета 2-го типа на головной мозг диабетом 3-го типа, поскольку токсичные амилоидные пептиды в избытке экспрессируются в жировых клетках у лиц с ожирением, а в головном мозге пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера концентрации инсулина, инсулиноподобного фактора роста и инсулиновых рецепторов снижаются вплоть до 80%. Как известно, инсулин участвует в регуляции высвобождения нейромедиаторов, активности тубулина, выживания нейронов и синаптической пластичности. Поэтому связанная с диабетом утрата инсулина — это плохая идея, если вы хотите предотвратить болезнь Альцгеймера. Таким образом, факторы, предотвращающие сахарный диабет 2-го типа также могут помочь избежать прогрессирования доклинической формы болезни Альцгеймера до стадии деменции. Данное положение все еще остается предметом исследований, но оно не лишено здравого смысла. Не лишены здравого смысла и другие факторы, которые могут способствовать здоровому старению головного мозга, хотя и не доказано, что они могут замедлить прогрессирование доклинической формы болезни Альцгеймера до стадии деменции. Эти факторы включают:

- здоровую диету;
- достаточный сон;
- ежедневные упражнения;
- активный, социально интегрированный стиль жизни;
- наличие досуга;
- когнитивную стимуляцию;
- оптимальное лечение депрессии и других психических расстройств;
- медитацию и другие практики осознанности (например, йога);
- духовные практики;
- контроль факторов риска сосудистых заболеваний (гипертензия, диабет, дислипидемия, ожирение).

Вторая стадия болезни Альцгеймера: легкие когнитивные нарушения (симптоматическая, преддементная стадия амилоидоза с незначительной нейродегенерацией)

У таких пациентов имеются легкие нарушения когнитивных функций, однако о деменции речи пока не идет. Иногда эту стадию называют преддементная болезнь Альцгеймера, или легкие когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера и даже продромальная болезнь Альцгеймера. Диагноз легких когнитивных нарушений не означает, что наблюдаемые симптомы вызваны именно болезнью Альцгеймера, также необязательно достижение такими пациентами стадии деменции. Ведутся активные научные дискуссии о том, чем легкие когнитивные нарушения отличаются от нормального старения. Хочется надеяться, что изучение биомаркеров позволит решить эту проблему в будущем. Исходя из чисто клинической точки зрения, следует отметить, что около половины людей пожилого возраста, живущих в привычной социальной среде, предъявляют жалобы на ухудшение памяти. У таких лиц есть четыре общих жалобы: по сравнению со своим состоянием 5–10 лет назад они отмечают снижение способности (1) запоминать имена, (2) находить нужные слова, (3) помнить, где находятся предметы, и (4) сосредотачиваться. Если при возникновении таких жалоб отсутствуют явные признаки деменции, депрессии, тревожных расстройств, расстройств сна/бодрствования, болевого расстройства или СДВГ, данное состояние расценивается как легкие когнитивные нарушения. Как уже упоминалось, применение новых диагностических критериев в сочетании с данными о биомаркерах может позволить разграничить нормальное старение, обратимые состояния, а также легкие

когнитивные нарушения, которые будут прогрессировать до стадии деменции при болезни Альцгеймера. Исследования, основывающиеся исключительно на клинических данных (без информации о биомаркерах), показывают, что каждый год от 6 до 15% пациентов с диагнозом легких когнитивных нарушений получают новый диагноз деменции; через 5 лет состояние примерно половины лиц с легкими когнитивными нарушениями соответствует диагностическим критериям деменции; через 10 лет или уже по результатам вскрытия диагноз болезни Альцгеймера подтверждается у 80% таких пациентов. Кроме того, у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и депрессией нейродегенерация и атрофия головного мозга более выражена, чем у пациентов с легкими когнитивными нарушениями без депрессии.

Исследования биомаркеров должны будут помочь определить, у кого из пациентов с легкими когнитивными нарушениями состояние будет неизбежно прогрессировать до деменции при болезни Альцгеймера, а у кого оно окажется доброкачественным и прогрессировать не станет. В скором времени возникнет необходимость выявлять группу высокого риска среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями, чтобы *предотвратить* деменцию, а не лечить ее, как это делается сейчас, то есть уже *после* наступления дегенерации головного мозга и достижения третьей стадии болезни Альцгеймера. Также необходимо выявлять лиц с доброкачественными состояниями или состояниями, не имеющими отношения к связанной с амилоидом нейродегенерации, поскольку такие пациенты не нуждаются в антиамилоидной терапии, которая может быть не только дорогостоящей, но и обладать побочными эффектами.

Амилоидоз выявляется только у части пациентов с легкими когнитивными нарушениями (см. рис. 13.11, В, Г, Д) и лишь у немногих (около 10%) пациентов с легкими когнитивными нарушениями без амилоидоза состояние прогрессирует до стадии деменции. И все же предполагается, что пациенты с легкими когнитивными нарушениями и амилоидозом в прошлом находились на стадии молчаливого бессимптомного амилоидоза без повреждения мозга (см. табл. 13.4: наличие амилоида, выявленное с помощью ПЭТ, низкая концентрация β-амилоида в спинномозговой жидкости), прежде чем их состояние прогрессировало до стадии ранней нейродегенерации (см. табл. 13.4: высокая концентрация т-белка в спинномозговой жидкости, а также структурные аномалии, выявляемые при нейровизуализации) (см. рис. 13.10). Около половины амилоид-положительных пациентов с легкими когнитивными нарушениями достигают стадии деменции в течение года; 80% достигают стадии деменции в течение трех лет; у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и генотипом Е4 состояние будет прогрессировать еще быстрее. У тех пациентов с легкими когнитивными нарушениями, диагноз которых изменяется на деменцию, выявляются более значительные отложения амилоида — именно поэтому все более убедительной становится польза ПЭТ, применяемой для определения характерных для болезни Альцгеймера патологических изменений в мозге у лиц с клинической картиной легких когнитивных нарушений. Расстройство эпизодической памяти (способность обучаться и запоминать новую информацию) является тем когнитивным симптомом, который чаще всего наблюдается у пациентов с легкими когнитивными нарушениями, состояние которых в конечном итоге будет прогрессировать до стадии деменции при болезни Альцгеймера. Пациенты с легкими когнитивными нарушениями, являющиеся носителями генотипа Е4, достигают стадию деменции быстрее, поэтому визуализация амилоида, исследование эпизодической памяти и генетическое выявление Е4 являются на сегодняшний день, пожалуй, наиболее ценными способами прогнозирования возможного прогрессирования легких когнитивных нарушений до стадии деменции.

Однако, как уже упоминалось, самого по себе амилоидоза головного мозга недостаточно для развития когнитивного снижения. Считается, что непосредственным субстратом когнитивных расстройств является нейродегенерация, поэтому уровень когнитивного снижения зависит от уровня нейродегенерации, а не от уровня отложения амилоида. Нейродегенеративная атрофия, выявляемая с помощью структурной МРТ, может предшествовать когнитивному снижению или сопутствовать ему. В соответствии с новыми диагностическими критериями болезни Альцгеймера важно определить, имеются ли у пациента с легкими когнитивными нарушениями и расстройством эпизодической памяти признаки нейродегенерации (а также амилоидоз и генотип Е4). Это необходимо для того, чтобы отличить те легкие когнитивные нарушения, которые будут прогрессировать до стадии деменции, от непрогрессирующих форм и нормального старения. Таким образом, стадия легких когнитивных нарушений при болезни

Альцгеймера — это не только наличие амилоидоза и когнитивных симптомов, но и данные о биомаркерах, подтверждающие нейродегенерацию (см. табл. 13.4, а также рис. 13.10–13.13).

Одним из биомаркеров нейродегенерации является повышение концентрации τ-белка (включая фосфорилированный τ-белок) в спинномозговой жидкости, которое связывают с гибелью нейронов в головном мозге у пациентов с болезнью Альцгеймера. Повышение концентрации τ-белка наблюдается и при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как инсульт или болезнь Кройцфельдта–Якоба (см. табл. 13.4). Существует также ряд нейровизуализационных биомаркеров нейродегенерации, которые можно выявить с помощью таких методов, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография с применением фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) (см. рис. 13.13), структурная МРТ, позволяющая выявить атрофию гиппокампа и истончение коры (см. рис. 13.12), а также фМРТ и другие.

Нейродегенерация и магнитно-резонансная томография

МРТ применяется более широко, нежели ПЭТ, и существует в различных структурных модификациях, таких как волюметрическая МРТ, диффузно-взвешенная МРТ, диффузионная тензорная визуализация, методика переноса намагниченности, а также в функциональных модификациях, таких как мечение артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL) и фМРТ. Некоторые исследования с применением фМРТ показывают сниженную активацию гиппокампа в ходе выполнения заданий на исследование эпизодической памяти у пациентов с деменцией.

Среди всех видов МРТ волюметрическая МРТ как правило является методом выбора для определения биомаркеров болезни Альцгеймера, серийной оценки прогрессирования заболевания во времени, а также в ходе клинических испытаний потенциальных болезнь-модифицирующих препаратов (см. рис. 13.12). Магнитно-резонансные томографы широко доступны и имеют высокую ретестовую надежность, кроме того, прослеживается отчетливая корреляция между определяемыми с помощью МРТ показателями атрофии и реальным уровнем потери нейронов.

По атрофии гиппокампа (см. рис. 13.12, А) можно определить пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера. Атрофия этой области головного мозга у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера прогрессирует быстрее (примерно 5% в год) по сравнению с контрольной группой лиц пожилого возраста без когнитивных симптомов (около 1,5% в год). Наблюдаемое увеличение боковых желудочков (см. рис. 13.12, Б) у здоровых пациентов

Рис. 13.13. Гипометаболизм глюкозы при болезни Альцгеймера. При исследовании головного мозга с помощью позитронно-эмиссионной томографии с применением фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) у лиц с нормальными когнитивными функциями (представители контрольной группы) определяется активный метаболизм глюкозы. На ранней, продромальной стадии болезни Альцгеймера, характеризующейся легкими когнитивными нарушениями, отмечается снижение метаболизма глюкозы в височно-теменной коре. При прогрессировании болезни Альцгеймера до стадии развернутой деменции на ФДГ-ПЭТ определяется выраженное снижение метаболизма глюкозы. Считается, что ухудшение метаболизма глюкозы при болезни Альцгеймера отражает прогрессирование нейродегенерации, особенно в ключевых областях головного мозга, таких как височно-теменная кора

пожилого возраста без когнитивных нарушений составляет около 1,3 $см^3$ в год, у пациентов с легкими когнитивными нарушениями оно составляет около 2,5 $см^3$ в год, а у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера — около 7,7 $см^3$ в год. Болезнь Альцгеймера связывают также с прогрессирующим истончением коры (см. рис. 13.12, В), которое отражает потерю серого вещества в коре головного мозга. Основываясь на показателях истончения коры головного мозга, можно отличить деменцию при болезни Альцгеймера от нормального старения лиц пожилого возраста без когнитивных нарушений.

Для пациентов с легкой степенью деменции при болезни Альцгеймера (по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы) характерна атрофия головного мозга, выявляемая в медиальной височной коре (14% истончения коры), височной коре (11%), теменной коре (9,6%), а также во фронтальной коре (7,8%). Аналогичные топографические паттерны атрофии выявляются у пациентов с легкими когнитивными нарушениями, а также у здоровых лиц пожилого возраста с амилоид-положительными результатами ПЭТ. Интересно, что исследования, выполненные по результатам вскрытий пациентов с болезнью Альцгеймера с диффузной атрофией головного мозга, установленной и оцененной прижизненно с помощью МРТ, продемонстрировали связь атрофии как с когнитивным снижением, так и с количеством нейрофибриллярных клубков, но не с количеством амилоидных бляшек. Как отмечалось ранее, повышенная концентрация амилоида в головном мозге и сниженная концентрацией β-амилоида в спинномозговой жидкости связаны с устанавливаемой с помощью волюметрической МРТ атрофией гиппокампа и других областей головного мозга у некоторых, но не всех, пациентов с легкими когнитивными нарушениями. Поэтому рабочая гипотеза заключается в следующем: те пациенты с легкими когнитивными нарушениями, у которых выявляется повышенная концентрация амилоида в головном мозге и сниженная концентрация β-амилоида в спинномозговой жидкости (то есть амилоидоз) (см. рис. 13.11), а на основании структурной МРТ устанавливается атрофия головного мозга (то есть подтвержденная нейродегенерация) (см. рис. 13.12), не только находятся на стадии легких когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (рис. 13.10), но и имеют наиболее высокий риск прогрессирования до стадии деменции при болезни Альцгеймера.

Нейродегенерация и позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордезоксиглюкозы

С помощью ФДГ-ПЭТ измеряется синаптическая активность: низкий уровень захвата фтордезоксиглюкозы называется гипометаболизмом и указывает на дисфункцию синапсов. Визуализация при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии предоставляет информацию, схожую с получаемой при ФДГ-ПЭТ, но с меньшим пространственным разрешением, и свидетельствует о снижении активности в височно-теменной коре у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера. При помощи ФДГ-ПЭТ также можно выявить гипометаболизм преимущественно в височно-теменной области коры (рис. 13.13); при этом чем ниже уровень определяемого с помощью ФДГ-ПЭТ метаболизма в этих областях, тем большее количество отложений амилоида в этих участках можно увидеть при выполнении ПЭТ у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера. В то же время у лиц с нормальными когнитивными функциями и амилоидозом при выполнении ФДГ-ПЭТ аномалий не выявляется, что свидетельствует об отсутствии у них нейродегенерации. В то же время, по данным некоторых исследований, гипометаболизм выявляется при выполнении ФДГ-ПЭТ у лиц пожилого возраста с нормальными когнитивными функциями и генотипом Е4. Гипометаболизм также выявляется при выполнении ФДГ-ПЭТ у лиц с легкими когнитивными нарушениями, при этом, по данным некоторых исследований, у 80–90% пациентов в течение 1–1,5 лет прогнозируется прогрессирование состояния от легких когнитивных нарушений до деменции, а у лиц с генотипом Е4 скорость прогрессирования еще более высокая. При установлении диагноза деменции данные, полученные с помощью ФДГ-ПЭТ, дополняет выявление амилоида с помощью ПЭТ, а также волюметрическая МРТ гиппокампов. При этом наиболее полезны для прогнозирования перехода легких когнитивных нарушений в состояние деменции могут быть данные о толщине правой энторинальной коры, а также об объеме правого гиппокампа. Помимо этого, те пациенты с легкими когнитивными нарушениями, у которых одновременно присутствуют атрофия серого вещества (определяется с помощью МРТ) и гипометаболизм в задней поясной коре (определяется с помощью ФДГ-ПЭТ) обладают более высоким риском прогрессирования состояния до стадии деменции, чем те пациенты с лег-

кими когнитивными нарушениями, у которых данные признаки наблюдаются по отдельности. Существует четырехкратный риск перехода легких когнитивных нарушений в деменцию в течение двух лет, если у пациента имеются аномалии эпизодической памяти, однако риск вырастает в 12 раз, если у пациента с легкими когнитивными нарушениями, помимо аномалий эпизодической памяти, отмечаются нарушения обмена фтордезоксиглюкозы. Таким образом, сочетание нескольких патологических биомаркеров у пациентов с легкими когнитивными нарушениями увеличивает вероятность прогрессирования состояния до стадии деменции. Данные исследований дают основание полагать, что не амилоидоз, а нейродегенерация приводит к возникновению легких когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, и именно из-за нейродегенерации происходит прогрессирование симптомов от стадии легких когнитивных нарушений до стадии деменции.

В каких случаях депрессия является частью большого депрессивного расстройства, а в каких — продромом легких когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера?

Симптомы депрессии порой ошибочно принимают за проявления деменции. Однако депрессия может предшествовать началу деменции, а также может быть связана с двукратным увеличением риска развития когнитивных нарушений или деменции. Большой депрессивный эпизод, возникший в пожилом возрасте, зачастую проявляется преимущественно выраженными когнитивными симптомами (особенно апатией, утратой интереса, замедлением обработки информации), а не подавленным настроением и тоской, независимо от того, является такой депрессивный эпизод первым в жизни или очередным из ряда эпизодов, повторяющихся на протяжение многих лет. Депрессия с утратой интереса или тоской может развиваться у пациентов с установленным диагнозом деменции, у пациентов с легкими когнитивными расстройствами (являясь при этом продромом деменции), и даже у тех пациентов, когнитивные нарушения которых в итоге окажутся обратимыми (так называемая псевдодеменция или дементоподобные проявления депрессии). Чем является депрессия: причинным фактором легких когнитивных нарушений или деменции? Является ли депрессия частью легких когнитивных нарушений? А может: для депрессии и деменции при болезни Альцгеймера характерны общие нарушения мозговых структур? Эти вопросы пока активно обсуждаются. Остается надеяться, что выяснить это помогут исследования биомаркеров у страдающих депрессией пациентов пожилого возраста с продромом легких когнитивных нарушений и с нормальными когнитивными функциями. Концентрация β-амилоидных пептидов в спинномозговой жидкости одинаково снижена у когнитивно здоровых пациентов с большим депрессивным расстройством и у пациентов с легкими когнитивными нарушениями или деменцией при болезни Альцгеймера. По данным других исследований, у когнитивно здоровых пациентов пожилого возраста, страдающих большой депрессией, увеличено количество амилоидных бляшек (что схоже с находками на пресимптоматической стадии болезни Альцгеймера), а симптомы депрессии на стадии легких когнитивных нарушений предвещают более выраженную атрофию головного мозга. Некоторые специалисты считают, что сочетание симптомов депрессии с легкими когнитивными нарушениями не предвещает ничего хорошего, а депрессия — это продромальное проявление деменции. Таким образом, возникающая в пожилом возрасте депрессия может представлять собой симптоматический продром болезни Альцгеймера, в то время как рекуррентная депрессия, при которой в пожилом возрасте развивается очередной эпизод, может быть связана либо с сосудистой деменцией, либо не связана с деменцией вовсе.

Третья, финальная стадия болезни Альцгеймера: деменция (амилоидоз в сочетании с нейродегенерацией и когнитивным снижением)

Финальной стадией болезни Альцгеймера является деменция, для которой характерно развитие когнитивных и поведенческих нарушений, препятствующих нормальному функционированию в трудовой сфере или в повседневной деятельности. Подобно прежним диагностическим указаниям, согласно новым критериям, деменция при болезни Альцгеймера классифицируется на вероятную (probable) и возможную (possible), при этом категория вероятной деменции при болезни Альцгеймера осталась неизменной. Новые критерии включают 2 новые категории: вероятную и возможную деменцию при болезни Альцгеймера *с признаками патофизиологического процесса болезни Альцгеймера*. Эти новые категории предназначены для исследовательских целей.

Для диагностики вероятной деменции при болезни Альцгеймера сначала необходимо установить наличие признаков самой деменции (см. табл. 13.5 с основными клиническими критериями деменции любой этиологии). Диагноз вероятной деменции при болезни Альцгеймера устанавливается в том случае, если состояние пациента соответствует критериям деменции любой этиологии, а также основным клиническим критериями, перечисленным в табл. 13.6. Кратко обобщив, можно сказать, что у пациентов с вероятной болезнью Альцгеймера отмечается постепенное развитие симптомов, явное ухудшение когнитивных функций с течением времени, а также амнестические (проблемы с обучением или воспроизведением информации) или неамнестические нарушения (расстройства речи, зрительно-пространственных и исполнительных функций). Диагноз вероятной деменции при болезни Альцгеймера *с повышенной степенью достоверности* можно установить прижизненно, если состояние пациента соответствует основным клиническим критериями, перечисленным в табл. 13.6, а также имеется когнитивное снижение, формально зафиксированное в ходе нейропсихологического тестирования, или подтверждено носительство генетической мутации, являющейся причиной болезни Альцгеймера (в генах, отвечающих за синтез белка — предшественника амилоида, пресенилина 1 или пресенилина 2). Несмотря на неблагоприятную связь со многими нейровизуализационными биомаркерами, аллель Е4, отвечающая за аполипопротеин Е, недостаточно специфична для включения в эту категорию.

Новая исследовательская категория вероятной деменции при болезни Альцгеймера с признаками патофизиологического процесса болезни Альцгеймера включает пациентов с вероятной деменцией при болезни Альцгеймера (см. табл. 13.6), у которых определяется *явно положительный* результат при исследовании биомаркеров, свидетельствующих либо об отложении амилоида в головном мозге (амилоидоз) (см. рис. 13.11), либо о прогрессирующей нейродегенерации (см. рис. 13.12 и 13.13). (В подобных случаях результаты исследований биомаркеров могут быть явно положительными, явно отрицательными или неопределенными.) Новая исследовательская категория возможной деменции при болезни Альцгеймера с признаками патофизиологического процесса данной патологии предназначена для тех пациентов, состояние которых соответствует диагно-

Таблица 13.5. Основные клинические критерии деменции любой этиологии

Диагноз деменции устанавливают при наличии когнитивных или поведенческих симптомов, которые:

1. Препятствуют возможности выполнения привычной работы или повседневных занятий; и
2. Отражают снижение уровней функционирования и решения задач по сравнению с предыдущими уровнями; и
3. Не объясняются делирием или тяжелым психическим расстройством.
4. Когнитивные нарушения выявляются и диагностируются на основании сочетания (1) сбора анамнеза у пациента и хорошо осведомленного информатора с (2) объективной оценкой когнитивных функций путем исследования психического статуса «у постели больного» либо с помощью нейропсихологического тестирования. Последнее проводится в том случае, если обычный сбор анамнеза и исследование психического статуса «у постели больного» не позволяют установить достоверный диагноз.
5. Когнитивные или поведенческие нарушения затрагивают как минимум две из следующих сфер:
   а. нарушения способности усваивать и запоминать новую информацию. К данным симптомам относятся: повторяющиеся вопросы или разговоры; оставление личных вещей не на своих местах; забывание о событиях или назначенных встречах; потеря пути при следовании по знакомым маршрутам;
   б. нарушения осмысления и способности к выполнению сложных задач, нарушение способности к вынесению суждений. К данным симптомам относятся: плохое понимание угроз безопасности; неспособность распоряжаться финансами; слабая способность к принятию решений; неспособность планировать сложные или последовательные действия;
   в. зрительно-пространственные нарушения. Данные симптомы включают: неспособность распознавать лица или обычные предметы; неспособность находить предметы, лежащие в пределах поля зрения, несмотря на хорошую остроту зрения; неспособность пользоваться простыми инструментами; неспособность правильно надеть на себя одежду;
   г. нарушения речевых функций (устная речь, чтение, письмо). Эти симптомы включают: затруднения в подборе простых слов во время разговора; запинания; речевые и орфографические ошибки, неправильное написание букв и знаков;
   д. изменения личности и поведения. К данным симптомам относятся: ранее не характерные для индивида колебания настроения, такие как ажитация; нарушения мотивации, безынициативность, апатия, утрата побуждений, социальная изоляция; снижение интереса к прежним видам деятельности; утрата эмпатии; компульсивное или обсессивное поведение; социально неприемлемое поведение

Таблица 13.6. Основные клинические критерии вероятной деменции при болезни Альцгеймера

Диагноз вероятной деменции при болезни Альцгеймера устанавливается в том случае, если состояние пациента соответствует критериям деменции (см. табл. 13.5), а также характеризуется следующими признаками:

1. Отсутствие четко устанавливаемого момента начала болезни. Симптомы появляются постепенно, в течение нескольких месяцев или лет, а не внезапно, в течение часов или дней.
2. Достоверный анамнез ухудшения когнитивных функций, установленный по описаниям или наблюдениям.
3. Полученные анамнестически или в ходе обследования данные об изначальных и наиболее выраженных нарушениях когнитивных функций в одной из следующих категорий:
   а. Амнестические проявления. Это наиболее распространенные синдромальные проявления деменции при болезни Альцгеймера. Имеет место нарушение способности к обучению и воспроизведению недавно усвоенной информации. Помимо этого, должны присутствовать признаки нарушения по меньшей мере в еще одной когнитивной сфере (как это было описано в общих критериях диагностики деменции).
   б. Неамнестические проявления:
      i. Нарушения речи: наиболее выражены затруднения в подборе слов, но должны присутствовать нарушения и в других когнитивных сферах.
      ii. Зрительно-пространственные нарушения: наиболее выражены нарушения пространственных когнитивных функций, в частности предметная агнозия, нарушение распознавания лиц, симультанная агнозия и алексия. Должны присутствовать нарушения в других когнитивных сферах.
      iii. Нарушения исполнительных функций: наиболее выражены нарушения осмысления, нарушение способности к вынесению суждений, а также нарушение способности к решению задач. Должны присутствовать также нарушения в других когнитивных сферах.
4. Диагноз вероятной деменции при болезни Альцгеймера не должен устанавливаться в следующих случаях:
   i. Выраженное сопутствующее цереброваскулярное заболевание, характеризующееся инсультами в анамнезе, совпадающими по времени с возникновением или ухудшением когнитивных нарушений; или наличие множественных или обширных инфарктов либо выявление очагов выраженной гиперинтенсивности в белом веществе головного мозга; или
   i. Наличие основных признаков деменции с тельцами Леви, которые отличаются от общих признаков деменции; или
   ii. Выраженные признаки семантического варианта первичной прогрессирующей афазии или небеглого/аграмматического варианта первичной прогрессирующей афазии; или
   iv. Другое сопутствующее активное неврологическое заболевание или неневрологическая сопутствующая патология, либо прием лекарственных препаратов, которые могут оказывать существенное влияние на когнитивные функции

стическим критериям деменции, не связанной с болезнью Альцгеймера, но у которых при этом определяется явно положительный результат при исследовании биомаркеров (прижизненно) либо наличие нейропатологических признаков (посмертно) патофизиологического процесса болезни Альцгеймера, включая доказательства амилоидоза и нейродегенерации. Данный диагноз не исключает одновременного наличия другого патофизиологического состояния.

Воздействие на амилоид в качестве основы будущего болезнь-модифицирующего лечения болезни Альцгеймера

Вероятная судьба лиц с бессимптомным амилоидозом (первая, пресимптоматическая, стадия болезни Альцгеймера) или когнитивными изменениями и ранней нейродегенерацией (вторая стадия болезни Альцгеймера, легкие когнитивные нарушения) предполагает необходимость как можно более раннего вмешательства, когда изменения в головном мозге еще не связаны с явным когнитивным снижением либо до наступления момента перехода в деменцию. Почти все лекарственные препараты, разрабатываемые в настоящее время для лечения болезни Альцгеймера, воздействуют на определенные звенья амилоидного каскада. Поэтому данные о биомаркерах можно использовать не только для раннего установления диагноза на первой или второй стадии болезни и определения того, каким пациентам необходимо назначить специфические препараты, но и для того, чтобы объективно оценить, как изменилось течение заболевания после назначения лечения, препятствующего развитию амилоидоза: замедлилось, остановилось или подверглось обратному развитию. С точки зрения нынешней клинической практики, ценность информации, которую можно получить при исследовании биомаркеров, должна быть сопоставлена со стоимостью

обследования, побочными эффектами радиационного излучения, инвазивностью люмбальной пункции, доступностью специализированных технологий и, конечно, с психологическим грузом осведомленности о наличии в головном мозге патологических изменений, характерных для болезни Альцгеймера, и о возможном клиническом прогнозе, в то время как лечения, способного замедлить или остановить прогрессирование болезни, не существует. Таким образом, на сегодняшний день основная польза ранней диагностики болезни Альцгеймера с помощью определения биомаркеров заключается в выявлении тех лиц с высоким риском прогрессирования до стадии деменции, которые могут участвовать в клинических исследованиях новых лекарственных средств, особенно если речь идет о различных антиамилоидных препаратах.

Вакцины и иммунотерапия

Идея поиска вакцины от болезни Альцгеймера весьма привлекательна, однако процесс клинической разработки такой вакцины имеет свои взлеты и падения. Предполагается, что иммунизация организма к β-амилоиду могла бы не только замедлить или остановить прогрессирование когнитивного снижения, но и устранить уже сформированные бляшки и потенциально улучшить когнитивные функции. Позитивные результаты исследований амилоидных вакцин на животных позволили провести начальные фазы клинических исследований на людях, которые продемонстрировали не только стабилизацию памяти у пациентов с болезнью Альцгеймера, но и, что еще важнее, исчезновение амилоидных бляшек (рис. 13.14). Однако первая вакцина против β-амилоидного пептида (AN1792) в ходе II фазы исследований вызвала у 6% испытуемых менингоэнцефалит, и это заставило прекратить исследование. В ходе других клинических испытаний иммунотерапии изучалась пассивная иммунизация с помощью антител против β-амилоидного пептида. Однако результаты исследований бапинейзумаба® (гуманизированные мышиные моноклональные антитела против терминальной части молекулы β-амилоидного пептида), соланезумаба® (гуманизированные мышиные моноклональные антитела против средней части молекулы β-амилоидного пептида) и других (кренезумаб®) на данный момент неутешительны (на момент издания перевода данной книги на русский язык клинические исследования бапинейзумаба® и соланезумаба® были прекращены. — *Примеч. ред.*). Проводились также клинические исследования пассивной иммунизации внутривенными иммуноглобулинами (IVIG, intravenous immunoglobulin) в надежде найти антитела естественного происхождения против β-амилоида, которые позволили бы устранить β-амилоид из головного мозга. Сообщалось также о некоторых, на удивление позитивных результатах исследований, в ходе которых было продемонстрировано прекращение прогрессирования когнитивного снижения после внутривенного введения иммуноглобулинов. Однако для изучения этого эффекта необходимы дальнейшие исследования.

Иммунизация против β-амилоида в качестве потенциального болезнь-модифицирующего лечения болезни Альцгеймера

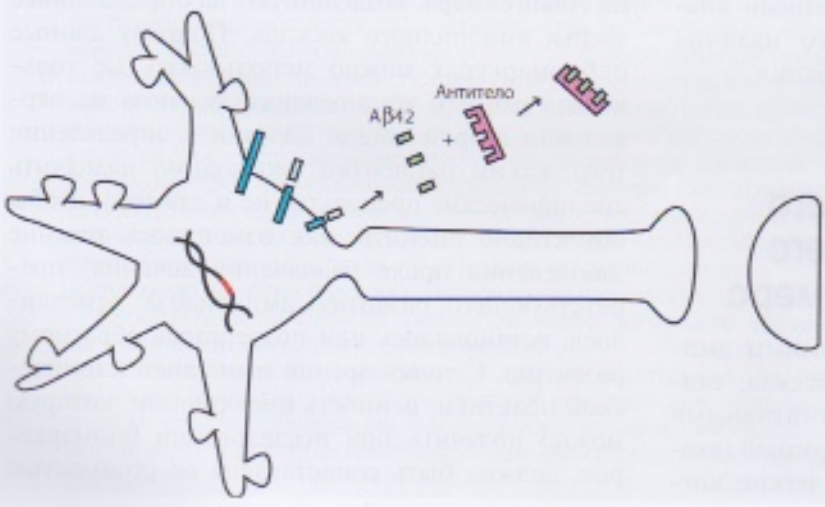


Рис. 13.14. Методы лечения болезни Альцгеймера в будущем: иммунизация против β-амилоида. Один из возможных методов лечения болезни Альцгеймера в будущем — это вакцина, иммунизирующая организм против β-амилоида, которая сможет помочь не только замедлить когнитивное снижение, но и, возможно, устранить уже сформированные бляшки

Ингибиторы γ-секретазы

Другая стратегия блокирования процесса формирования амилоидных бляшек заключается в ингибировании фермента γ-секретазы (рис. 13.15). В настоящее время в клинической разработке находятся несколько ингибиторов γ-секретазы. Однако стоить заметить, что клинические исследования семагацестата[P] (LY450139) были прекращены из соображений безопасности: помимо *усиления* когнитивного снижения по сравнению с плацебо, семагацестат[P] повышал частоту возникновения рака кожи. Сегодня будущее этого подхода вызывает сомнения. В результатах исследований семагацестата[P] смущает то, что, несмотря на эффективное воздействие препарата на γ-секретазу и дозозависимое уменьшение образования β-амилоида, клинической пользы от данных эффектов не было. Один из механизмов токсичности семагацестата[P] может быть связан с тем фактом, что многие ингибиторы γ-секретазы ингибируют и другие протеазы, в частности протеазу, называемую Notch, которая играет важную роль в определении судьбы быстро делящихся клеток, что может приводить к развитию рака кожи в качестве побочного эффекта. Для того чтобы γ-секретаза в будущем могла стать мишенью фармакотерапии при болезни Альцгеймера, потребуется разработка селективных ингибиторов γ-секретазы, которые не будут оказывать влияния на протеазу Notch.

Ингибиторы β-секретазы

Ингибиторы фермента β-секретазы сложно синтезировать, однако активно продвигается клиническая разработка таких соединений, как SCH 1381252, CT21666 и других. Результаты данных разработок ожидаются с нетерпением, поскольку предполагается, что эти препараты смогут предотвратить формирование β-амилоида (рис. 13.16).

Воздействие на ацетилхолин в качестве современной симптоматической терапии болезни Альцгеймера

Ацетилхолин и фармакологическая основа холинэстеразной терапии деменции

Действие многих современных препаратов, одобренных для лечения симптомов деменции при

Ингибиторы γ-секретазы и модуляторы γ-секретазы (селективно действующие препараты, снижающие концентрацию амилоида) в качестве потенциальной болезнь-модифицирующей терапии болезни Альцгеймера

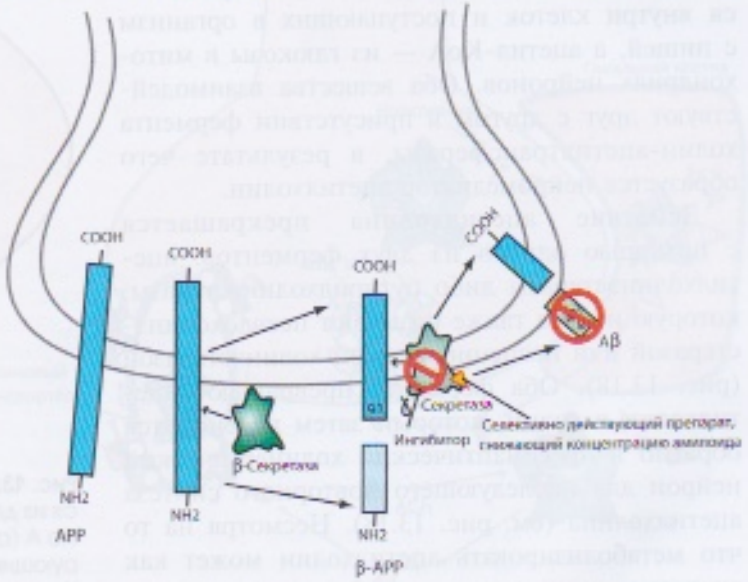


Рис. 13.15. Ингибиторы и модуляторы γ-секретазы. Зная путь процессинга белка — предшественника амилоида (APP), можно установить, развивается ли у индивида болезнь Альцгеймера. Соответственно, лекарственный препарат, способный воздействовать на процессинг белка — предшественника амилоида, мог бы предотвратить развитие болезни Альцгеймера либо оказывать терапевтическое действие при ее наличии. Фермент γ-секретаза разрезает встроенные в мембрану пептиды, что в некоторых случаях приводит к образованию токсичных пептидов (особенно Aβ42). Таким образом, ингибирование γ-секретазы могло бы предотвратить формирование токсичных пептидов. Добиться данного эффекта можно было бы с помощью селективно действующих препаратов, снижающих концентрацию амилоида (selective amyloid-lowering agents, SALA)

Ингибиторы β-секретазы в качестве потенциальной болезнь-модифицирующей терапии болезни Альцгеймера

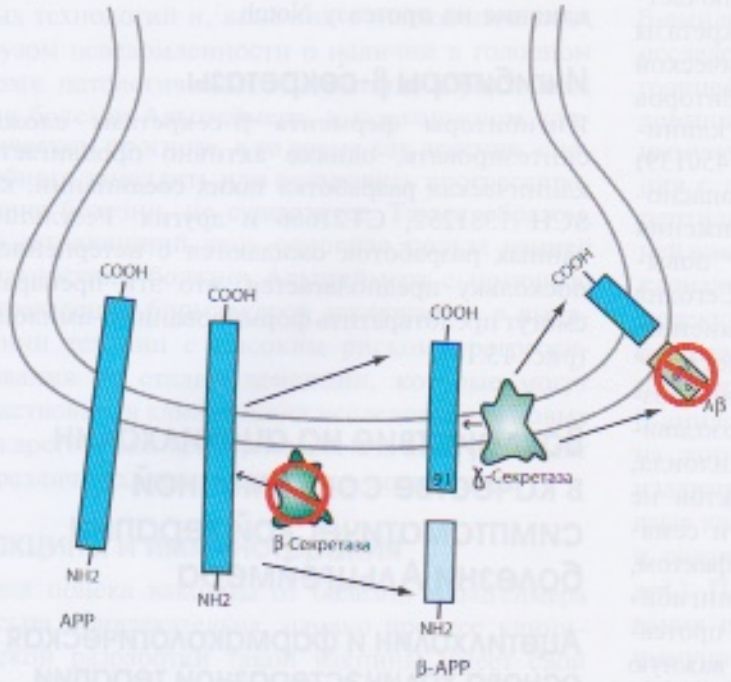


Рис. 13.16. Ингибиторы β-секретазы. Зная путь процессинга белка — предшественника амилоида (APP), можно установить, развивается ли у индивида болезнь Альцгеймера. Соответственно, лекарственный препарат, способный воздействовать на процессинг белка — предшественника амилоида, мог бы предотвратить развитие болезни Альцгеймера либо оказать терапевтическое действие при ее наличии. Фермент β-секретаза разрезает белок — предшественник амилоида (APP) снаружи мембраны, в результате чего образуются 2 пептида: растворимый β-APP и пептид из 91 аминокислоты, который остается встроенным в мембрану. Затем фермент γ-секретаза разрезает встроенный в мембрану пептид, в результате чего образуются β-амилоидные пептиды (пептиды Aβ), состоящие из 40, 42 или 43 аминокислот и являющиеся токсичными. Соответственно, ингибирование β-секретазы может предотвратить формирование токсических пептидов

болезни Альцгеймера, основывается на повышении доступности нейромедиатора ацетилхолина. Прежде чем начать обсуждение этих препаратов, рассмотрим ацетилхолин с фармакологической точки зрения.

Ацетилхолин образуется в холинергических нейронах из двух предшественников: холина и ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) (рис. 13.17). Холин синтезируется из веществ, содержащихся внутри клеток и поступающих в организм с пищей, а ацетил-КоА — из глюкозы в митохондриях нейронов. Оба вещества взаимодействуют друг с другом в присутствии фермента холин-ацетилтрансферазы, в результате чего образуется нейромедиатор ацетилхолин.

Действие ацетилхолина прекращается с помощью одного из двух ферментов: ацетилхолинэстеразы либо бутирилхолинэстеразы, которую иногда также называют псевдохолинэстеразой или неспецифической холинэстеразой (рис. 13.18). Оба фермента превращают ацетилхолин в холин, который затем переносится обратно в пресинаптический холинергический нейрон для последующего повторного синтеза ацетилхолина (см. рис. 13.18). Несмотря на то что метаболизировать ацетилхолин может как ацетилхолинэстераза, так и бутирилхолинэстераза, оба этих фермента кодируются разны-

Синтез ацетилхолина

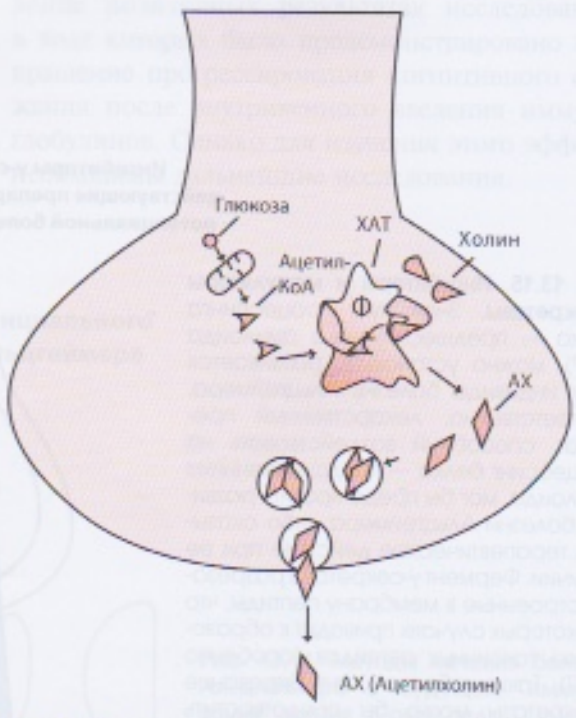


Рис. 13.17. Синтез ацетилхолина. Ацетилхолин образуется из двух предшественников — холина и ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА), которые взаимодействуют с синтезирующим ферментом холин-ацетилтрансферазой (ХАТ). Холин синтезируется из веществ, содержащихся внутри клеток и поступающих в организм с пищей, а ацетил-КоА образуется из глюкозы в митохондриях нейронов

ми генами, по-разному распределены в тканях, а также отличаются сродством к субстратам. Соответственно, и ингибирование этих двух ферментов может приводить к развитию разных клинических эффектов. В головном мозге отмечается высокая концентрация ацетилхолинэстеразы, особенно в тех нейронах, которые получают ацитилхолиновые сигналы (см. рис. 13.18). Бутирилхолинэстераза также присутствует в головном мозге, преимущественно в глиальных клетках (см. рис. 13.18). В дальнейшем будет сказано, что некоторые ингибиторы холинэстеразы ингибируют только ацетилхолинэстеразу, в то время как другие препараты данной группы ингибируют оба фермента. Считается, что ключевым ферментом, инактивирующим ацетилхолин в холинергических синапсах, является ацетилхолинэстераза, хотя данную функцию может осуществлять и бутирилхолинэстераза, если ацетилхолин диффундирует в окружающую глию. Ацетилхолинэстераза также присутствует в кишечнике, скелетных мышцах, эритроцитах, лейкоцитах и тромбоцитах. Бутирилхолинэстераза также присутствует в кишечнике, плазме крови, скелетных мышцах, плаценте и печени. Бутирилхолинэстераза может также присутствовать в некоторых специфических нейронах и амилоидных бляшках.

Ацетилхолин, высвобождающийся из нейронов ЦНС, быстро и практически полностью разрушается ацетилхолинэстеразой, поэтому его обратный транспорт в пресинаптические нейроны невозможен. Однако холин, образующийся в результате распада ацетилхолина, переносится обратно в холинергические пресинаптические нервные окончания с помощью транспортёра, схожего с описанными ранее транспортёрами других нейромедиаторов (норадреналина, дофамина и серотонина). Оказавшийся в пресинаптическом нервном окончании холин может вновь участвовать в образовании ацетилхолина (см. рис. 13.18). После того как в пресинаптическом нейроне произойдет синтез ацетилхолина, последний упаковывается в синаптические пузырьки с помощью везикулярного транспортёра ацетилхолина (VAChT, vesicular acetylcholine transporter), аналогичного везикулярным транспортёрам моноаминов и других нейромедиаторов.

Существует несколько подтипов ацетилхолиновых рецепторов (рис. 13.19 и 13.20). Основными подтипами холинергических рецепторов являются никотиновые и мускариновые рецепторы. Названия подтипов являются классическими, поскольку мускариновые рецепторы стимулирует содержащийся в грибах алкало-

Прекращение действия ацетилхолина

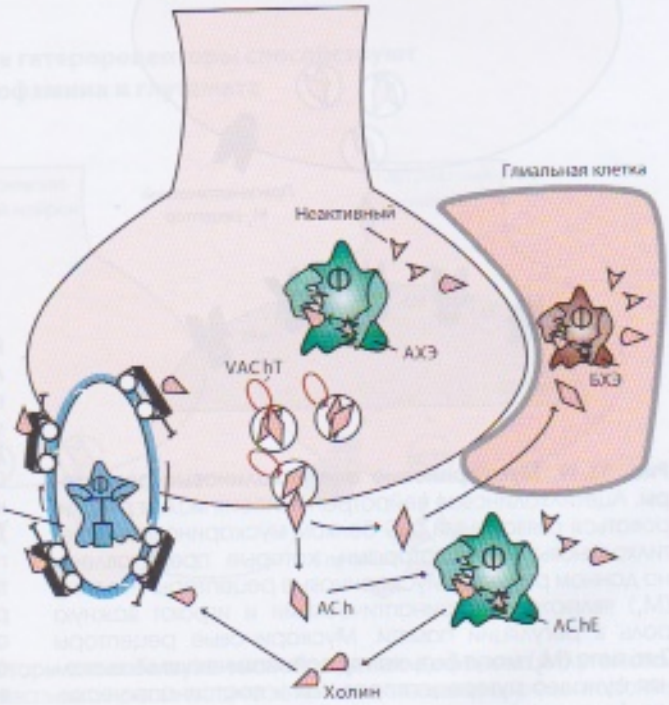


Рис. 13.18. Прекращение действия ацетилхолина. Действие ацетилхолина прекращается с помощью одного из двух ферментов: ацетилхолинэстеразы (АХЭ), которая присутствует внутри и снаружи клеток, либо бутирилхолинэстеразы (БХЭ), которая присутствует исключительно в клетках глии. Оба фермента превращают ацетилхолин в холин, который затем переносится обратно в пресинаптический холинергический нейрон с помощью холинового транспортёра. Оказавшийся в пресинаптическом нервном окончании холин может вновь превращаться в ацетилхолин, который упаковывается в синаптические пузырьки с помощью везикулярного транспортёра ацетилхолина (VAChT, vesicular acetylcholine transporter)

ид мускарин, а никотиновые — содержащийся в табаке алкалоид никотин. Никотиновые рецепторы являются лиганд-зависимыми ионными каналами. Они опосредуют быстрые возбуждающие эффекты и блокируются ядом кураре. Мускариновые рецепторы в свою очередь связаны с G-белком и могут быть как возбуждающими, так и тормозными. Многие мускариновые рецепторы блокируются атропином, скополамином и другими хорошо известными антихолинергическими препаратами, рассматриваемыми в данной книге. Как никотиновые, так и мускариновые рецепторы подразделяются на множество подтипов.

К числу мускариновых рецепторов относятся хорошо известные постсинаптические M_1-рецепторы, которые, как считается, играют ключевую роль в регуляции некоторых функций памяти, связанных с действием ацетилхолина в холинергических синапсах (см. рис. 13.19). M_2-рецепторы расположены пресинаптически и являются ауторецепторами, блокирующими дальнейшее высвобождение ацетилхолина. Они активируются при возрастании синаптической концентрации ацетилхолина (см. рис. 13.19). Функции других мускариновых рецепторов до сих пор изучаются. Так, M_3-рецепторы экспрессируются за пределами головного мозга и могут опосредовать некоторые побочные эффекты определенных антихолинергических препаратов.

Существует множество подтипов никотиновых рецепторов, находящихся в головном мозге. Помимо этого, различные подтипы никотиновых рецепторов присутствуют за пределами головного мозга, в скелетных мышцах и ганглиях. Два наиболее важных подтипа холинергических никотиновых рецепторов в ЦНС — это подтип, состоящий только из субъединиц α_7, а также подтип, состоящий из субъединиц α_4 и β_2 (см. рис. 13.20). Рецепторы подтипа $\alpha_4\beta_2$ располо-

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы

Рис. 13.19. Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы. Ацетилхолиновая нейротрансмиссия может регулироваться связанными с G-белком мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами, которые представлены на данном рисунке. Мускариновые рецепторы 1-го типа (M_1) являются постсинаптическими и играют важную роль в регуляции памяти. Мускариновые рецепторы 2-го типа (M_2) могут быть как пресинаптическими, выполняя функцию ауторецепторов, так и постсинаптическими. Другие постсинаптические мускариновые рецепторы включают подтипы M_3, M_5, M_4 и M_5

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы

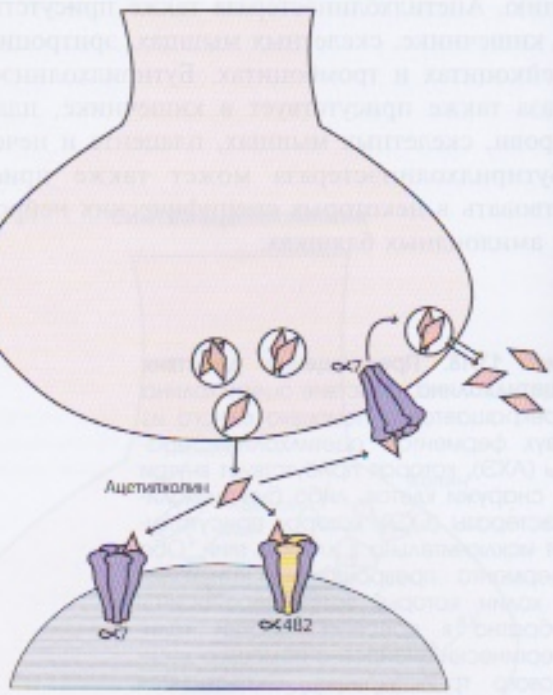


Рис. 13.20. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Ацетилхолиновая нейротрансмиссия может регулироваться никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, которые представляют собой лиганд-зависимые возбуждающие ионные каналами и показаны на данном рисунке. Существует множество подтипов этих рецепторов, функции которых определяются наличием тех или иных субъединиц. Два наиболее важных подтипа данных рецепторов — это подтип, состоящий только из субъединиц α_7, а также подтип, состоящий из субъединиц α_4 и β_2. Рецепторы α_7 могут располагаться как пресинаптически (в таком случае они способствуют высвобождению ацетилхолина), так и постсинаптически (в таком случае они играют важную роль в регуляции когнитивных функций). Рецепторы подтипа $\alpha_4\beta_2$ расположены постсинаптически и регулируют высвобождение дофамина в прилежащем ядре

жены постсинаптически и играют важную роль в регуляции высвобождения дофамина в прилежащем ядре. Считается, что $\alpha_4\beta_2$-рецепторы являются основной мишенью содержащегося в сигаретах никотина и отвечают за те свойства табака, которые связаны с вознаграждением и формированием пристрастия. Подтип никотиновых рецепторов $\alpha_4\beta_2$ будет подробно рассматриваться в главе 14, посвященной злоупотреблению психоактивными веществами.

Никотиновые холинергические рецепторы α_7 могут располагаться как пресинаптически, так и постсинаптически (см. рис. 13.20 и 13.21). Если эти рецепторы расположены на постсинаптической мембране, они играют важную роль в опосредовании когнитивных функций в префронтальной коре. Если же α_7-рецепторы расположены на пресинаптической мембране холинергических нейронов, считается, что они опосредуют так называемое упреждающее высвобождение (feed-forward release), когда ацетилхолин за счет занятия пресинаптических никотиновых α_7-рецепторов способствует своему дальнейшему высвобождению (см. рис. 13.20). Кроме того, никотиновые α_7-рецепторы присутствуют на нейронах, высвобождающих другие нейромедиаторы, в частности на дофаминовых и глутаматных нейронах (см. рис. 13.21). Когда ацетилхолин диффундирует из своего синапса и занимает пресинаптические гетерорецепторы, он способствует высвобождению нейромедиаторов (то есть дофамина или глутамата) из этих нейронов (см. рис. 13.21).

Подобно тому, что описывалось в отношении других лиганд-зависимых ионных каналов, таких как $ГАМК_A$-рецепторы и NMDA-рецепторы, лиганд-зависимые никотиновые холинергические рецепторы, по-видимому, также регулируются аллостерическими модуляторами (рис. 13.22). Установлены позитивные аллостерические модуляторы (ПАМ) никотиновых рецепторов, располагающихся в головном мозге. Так, галантамин, являющийся ингибитором холинэстеразы, обладает вторым терапевтическим механизмом, будучи ПАМ никотиновых рецепторов, что будет упомянуто далее.

Главные холинергические пути проиллюстрированы на рис. 13.23 и 13.24. Тела нейронов в некоторых холинергических путях располагаются в стволе мозга, а их отростки проецируются во многие участки, включая префронтальную кору, базальные отделы переднего мозга, таламус, гипоталамус, миндалевидное тело и гиппокамп (рис. 13.23). Тела клеток в других холинергических путях располагаются в базальных отделах переднего мозга, а их отростки проецируются в префронтальную кору, миндалевидное тело и гиппокамп; считается, что они играют важную роль в регуляции памяти (рис. 13.24). Дополнительные холинергические волокна в базальных ганглиях на иллюстрациях не показаны.

Пресинаптические никотиновые гетерорецепторы способствуют высвобождению дофамина и глутамата

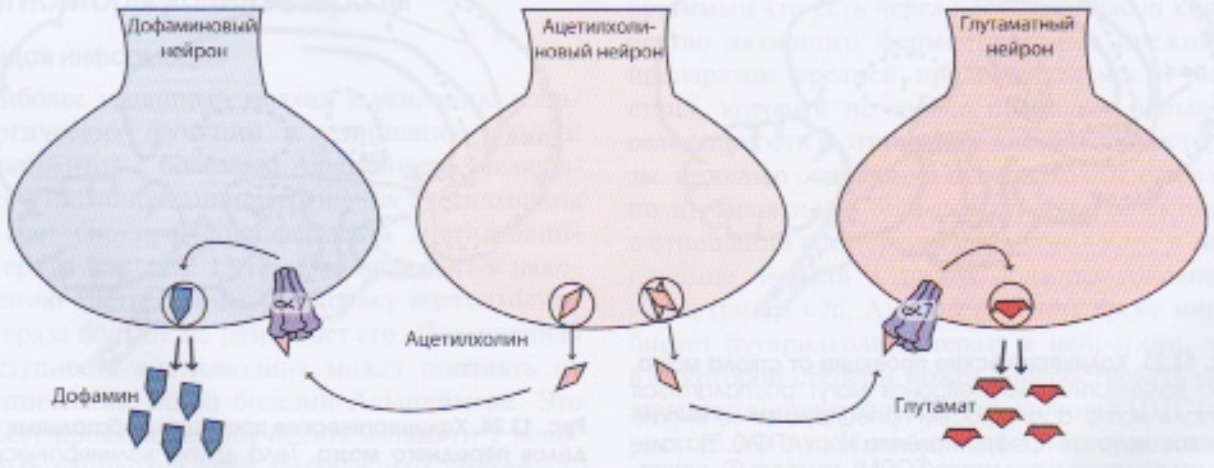


Рис. 13.21. Пресинаптические никотиновые гетерорецепторы способствуют высвобождению дофамина и глутамата. Ацетилхолин, диффундирующий из синапса, может связываться с пресинаптическими никотиновыми α_7-рецепторами, расположенными на дофаминовых и глутаматных нейронах, в результате чего стимулируется высвобождение этих нейромедиаторов

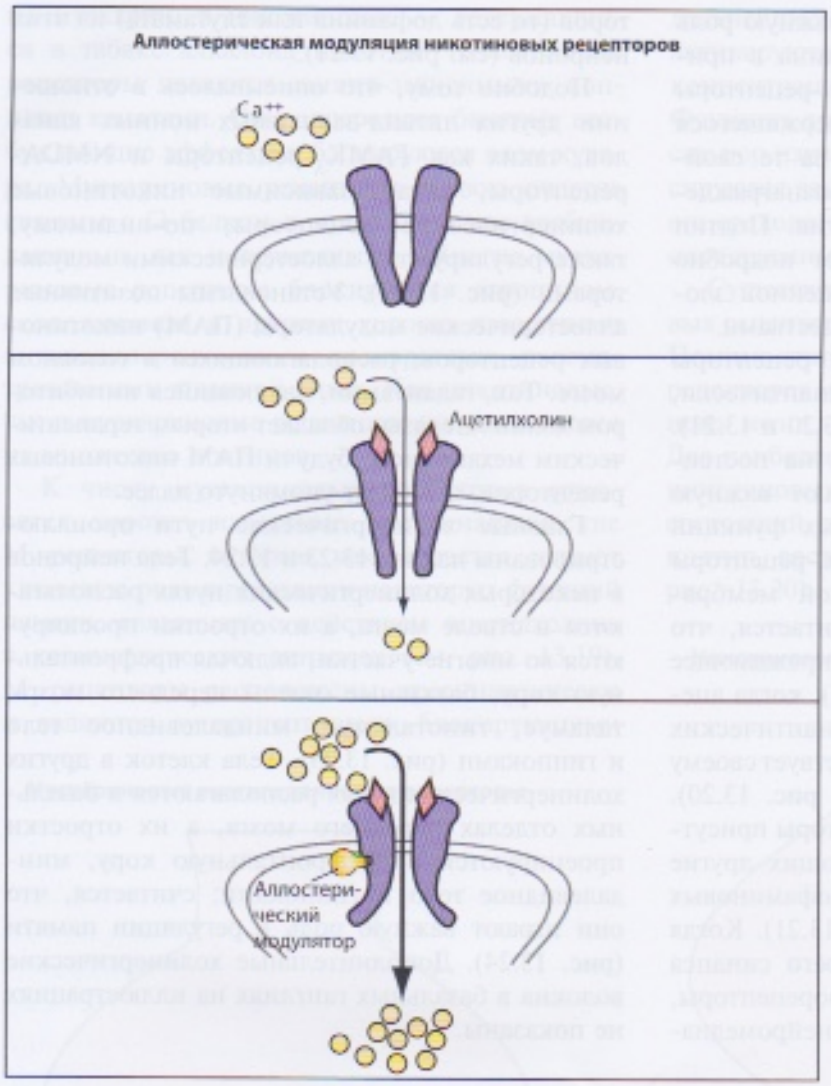


Рис. 13.22. Аллостерическая модуляция никотиновых рецепторов. Никотиновые рецепторы могут регулироваться аллостерическими модуляторами. Эти лиганд-зависимые ионные каналы контролируют потоки ионов кальция в нейрон (верхняя часть рисунка). Когда ацетилхолин связывается с этими рецепторами, кальций может проникать в нейрон (средняя часть рисунка). В случае связывания с никотиновым рецептором позитивного аллостерического модулятора в присутствии ацетилхолина, частота открытия канала увеличивается, что позволяет большему количеству ионов кальция проникнуть в нейрон (нижняя часть рисунка)

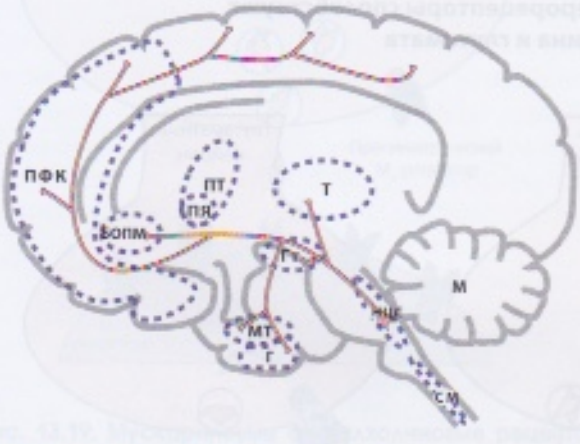


Рис. 13.23. Холинергические проекции от ствола мозга. Тела холинергических нейронов могут располагаться в стволе мозга, а их отростки проецируются во многие участки, включая префронтальную кору (ПФК), базальные отделы переднего мозга (БОПМ), таламус (Т), гипоталамус (Гт), миндалевидное тело (МТ) и гиппокамп (Г)

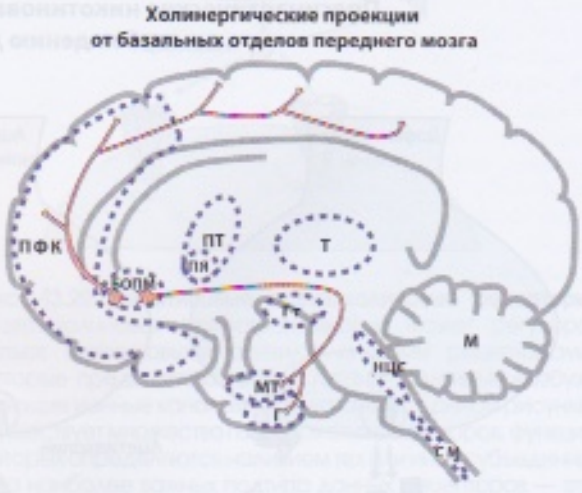


Рис. 13.24. Холинергические проекции от базальных отделов переднего мозга. Тела других холинергических нейронов располагаются в базальных отделах переднего мозга (БОПМ), а их отростки проецируются в префронтальную кору (ПФК), миндалевидное тело (МТ) и гиппокамп (Г). Считается, что они играют важную роль в регуляции памяти

Гипотеза холинергического дефицита, лежащего в основе амнезии при болезни Альцгеймера и других формах деменции

Многочисленные исследования продемонстрировали, что недостаточность функционирования холинергических нейронов связана с нарушениями памяти, особенно кратковременной. К примеру, при применении блокаторов мускариновых холинергических рецепторов (например, скополамина) у здоровых добровольцев наблюдаются нарушения памяти, схожие с таковыми при болезни Альцгеймера. Применение ингибиторов холинэстеразы усиливает холинергическую нейротрансмиссию, что приводит не только к устранению вызванных скополамином нарушений памяти у здоровых добровольцев, но и к улучшению памяти у пациентов с болезнью Альцгеймера. Проведенные на животных и на людях исследования показали, что расположенное в переднем мозге базальное ядро Мейнерта является основным центром холинергических нейронов, отростки которых проецируются по коре (см. рис. 13.24). Эта группа нейронов играет основную роль в опосредовании формирования воспоминаний. Предполагается, что нарушения кратковременной памяти у пациентов с болезнью Альцгеймера связаны с дегенерацией именно этих холинергических нейронов. Другие холинергические нейроны, как, например, те, что находятся в полосатом теле, или те, что проецируются из латеродорсальной области покрышки, не связаны с нарушениями памяти при болезни Альцгеймера.

Ингибиторы холинэстеразы

Общая информация

Наиболее успешный подход к усилению холинергических функций и улучшению памяти у пациентов с болезнью Альцгеймера заключается в ингибировании разрушения ацетилхолина за счет блокирования фермента ацетилхолинэстеразы (см. рис. 13.18). Это приводит к накоплению ацетилхолина, поскольку ацетилхолинэстераза больше не разрушает его. Повышенная доступность ацетилхолина может повлиять на клинический исход болезни Альцгеймера. Это может проявляться улучшением памяти у некоторых пациентов либо замедлением прогрессирования когнитивных нарушений на несколько месяцев, но без улучшения памяти. Для осуществления действия холинергических препаратов необходимо наличие постсинаптических холинергических рецепторов, которые будут опосредовать положительные эффекты усиленного поступления ацетилхолина. Именно поэтому препараты данной группы наиболее эффективны на ранней стадии болезни Альцгеймера, пока еще имеются постсинаптические холинергические мишени. На поздних стадиях болезни, когда имеет место дегенерация нейронов, имеющих постсинаптические холинергические рецепторы, данные лекарственные препараты могут оказаться бесполезными.

Донепезил

Донепезил является обратимым селективным ингибитором ацетилхолинэстеразы длительного действия, при этом бутирилхолинэстеразу он не ингибирует (рис. 13.25). Донепезил ингибирует ацетилхолинэстеразу в пре- и постсинаптических холинергических нейронах, а также в других участках ЦНС (вне холинергических нейронов), где этот фермент широко распространен (рис. 13.25, А). Из-за постепенной дегенерации холинергических нейронов в иннервируемых ими участках возникает недостаток ацетилхолина. Донепезил повышает доступность ацетилхолина в этих участках (см. рис. 13.25, А). Данный препарат также ингибирует ацетилхолинэстеразу на периферии, а его действие в желудочно-кишечном тракте может вызывать побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, большинство из них являются преходящими (рис. 13.25, Б). Доза донепезила подбирается легко.

Ривастигмин

Ривастигмин (рис. 13.26) является псевдонеобратимым (то есть через несколько часов количество активного фермента станет прежним) препаратом средней продолжительности действия, который не только проявляет бóльшую селективность в отношении ацетилхолинэстеразы, нежели в отношении бутирилхолинэстеразы, но и, вероятно, в большей степени селективен в отношении ацетилхолинэстеразы в коре и гиппокампе, нежели в других областях головного мозга (рис. 13.26, А). Ривастигмин также ингибирует бутирилхолинэстеразу в нейроглии, что в некоторой степени может способствовать увеличению концентрации ацетилхолина в ЦНС (см. рис. 13.26, А). Ингибирование бутирилхолинэстеразы в глии может быть даже более важным для пациентов с болезнью Альцгеймера. Дело в том, что при гибели нейронов коры развивается глиоз. При этом образующаяся глия содержит

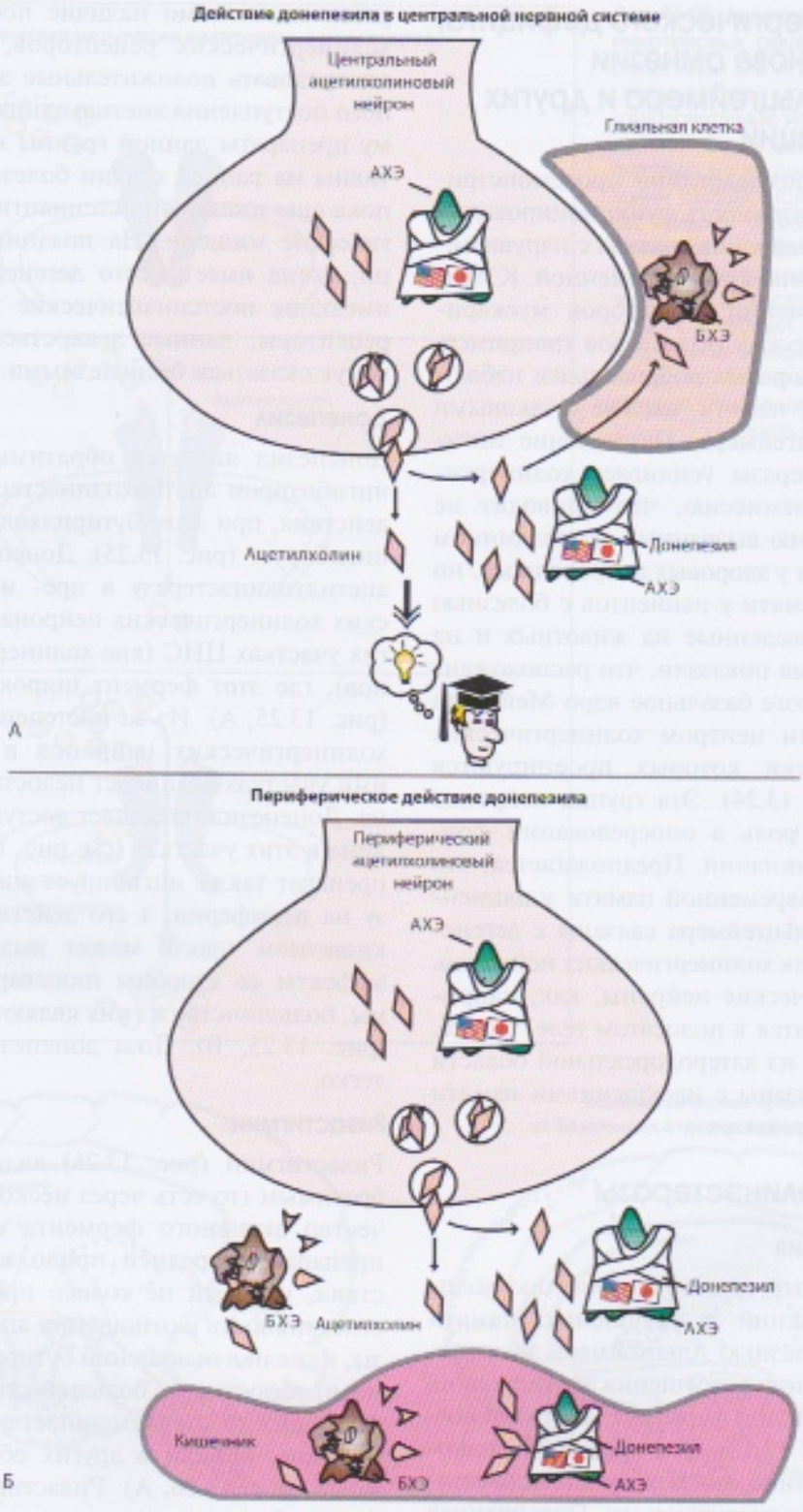


Рис. 13.25. Действие донепезила. Донепезил ингибирует фермент ацетилхолинэстеразу (АХЭ), который присутствует как в центральной, так и в периферической нервной системе. (А) Холинергические нейроны в центральной нервной системе играют важную роль в регуляции памяти. Поэтому повышение концентрации ацетилхолина в центральной нервной системе, обусловленное блокированием ацетилхолинэстеразы, способствует улучшению когнитивных функций. (Б) Действие донепезила на находящиеся в кишечнике периферические холинергические нейроны связано с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Такие побочные эффекты могут развиваться в результате повышения концентрации ацетилхолина, обусловленного блокированием ацетилхолинэстеразы в периферических холинергических нейронах. *На данном рисунке донепезил представлен в виде смирительной рубашки с американским и японским флагами (страны — производители данного препарата)*

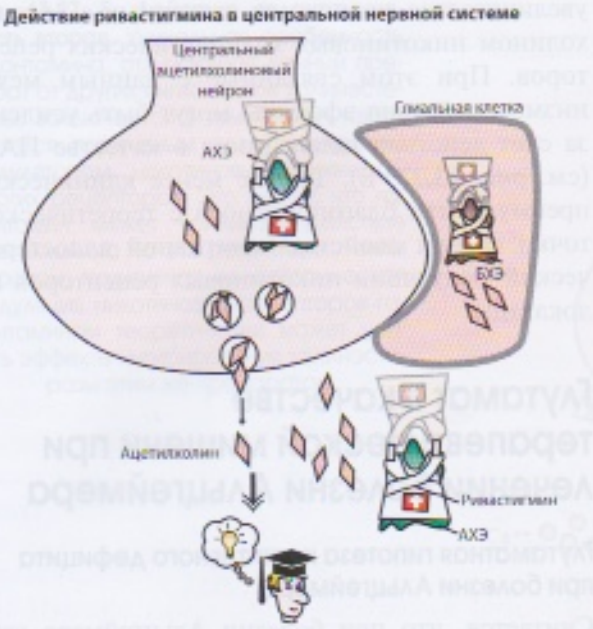


Рис. 13.26, А. Действие ривастигмина, часть первая. Ривастигмин ингибирует ферменты ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ), которые присутствует как в центральной, так и в периферической нервной системе. Холинергические нейроны в центральной нервной системе играют важную роль в регуляции памяти. Поэтому повышение концентрации ацетилхолина в центральной нервной системе, обусловленное блокированием ацетилхолинэстеразы, способствует улучшению когнитивных функций. Похоже, что ривастигмин в большей степени селективен в отношении ацетилхолинэстеразы в коре и гиппокампе (которые играют особенно важную роль в регуляции памяти), нежели в других областях головного мозга. Блокирование ривастигмином бутирилхолинэстеразы в нейроглии также может способствовать увеличению концентрации ацетилхолина. *На данном рисунке ривастигмин представлен в виде изображения пары смирительных рубашек (одна для ацетилхолинэстеразы, другая — для бутирилхолинэстеразы) со швейцарским флагом (страна — производитель данного препарата)*

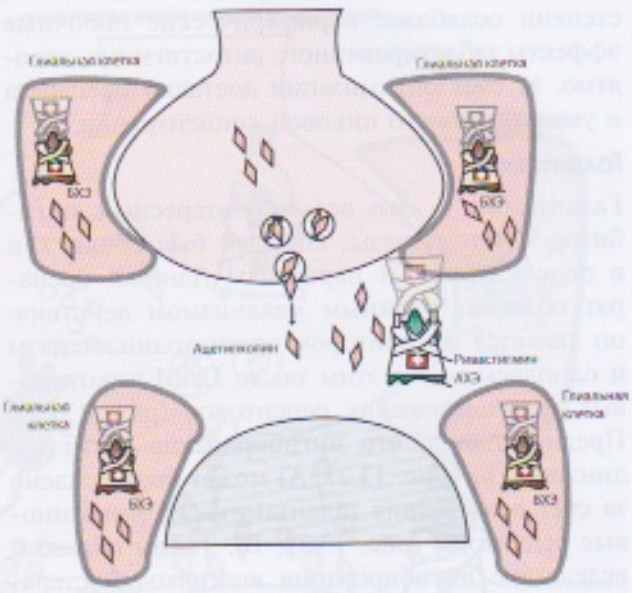


Рис. 13.26, Б. Действие ривастигмина, часть вторая. Ривастигмин ингибирует ферменты ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ), которые присутствует как в центральной, так и в периферической нервной системе. Ингибирование бутирилхолинэстеразы может быть более важным на поздних стадиях болезни, поскольку с увеличением числа погибших холинергических нейронов и развитием глиоза, возрастает активность бутирилхолинэстеразы

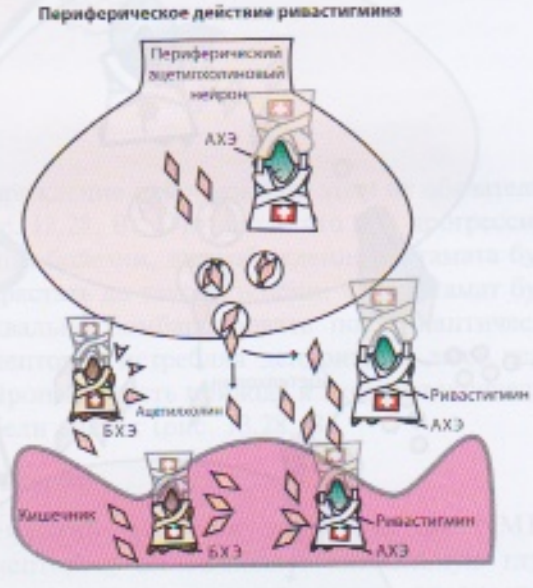


Рис. 13.26, В. Действие ривастигмина, часть третья. Ривастигмин ингибирует ферменты ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ), которые присутствует как в центральной, так и в периферической нервной системе. Действие ривастигмина на находящиеся в кишечнике периферические холинергические нейроны связано с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Такие побочные эффекты могут развиваться в результате повышения концентрации ацетилхолина, обусловленного блокированием ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы в периферических холинергических нейронах

бутирилхолинэстеразу. Ингибирование возросшей ферментативной активности бутирилхолинэстеразы может оказать благоприятное воздействие, повысив доступность ацетилхолина для холинергических рецепторов. Похоже, что по эффективности и безопасности ривастигмин можно сравнить с донепезилом, хотя он имеет более выраженные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме (рис. 13.26, Б). Скорее всего, это связано с фармакокинетическим профилем ривастигмина, а также с ингибированием как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы на периферии (рис. 13.26, В). В настоящее время доступна трансдермальная лекарственная

форма ривастигмина, которая в значительной степени ослабляет периферические побочные эффекты таблетированного ривастигмина, вероятно, за счет оптимизации доставки препарата и уменьшения его пиковой концентрации.

Галантамин

Галантамин — это весьма интересный ингибитор холинэстеразы, который был обнаружен в подснежниках и нарциссах! Данный препарат обладает двойным механизмом действия: он является ингибитором ацетилхолинэстеразы и одновременно с этим также ПАМ никотиновых холинергических рецепторов (рис. 13.27). Предполагается, что ингибирование ацетилхолинэстеразы (рис. 13.27, А) может быть усилено за счет воздействия галантамина на никотиновые рецепторы (рис. 13.27, Б). Таким образом, вследствие ингибирования ацетилхолинэстеразы галантамином повышается синаптическая концентрация ацетилхолина, в результате чего увеличивается количество связанных с ацетилхолином никотиновых холинергических рецепторов. При этом связанные с данным механизмом действия эффекты могут быть усилены за счет действия галантамина в качестве ПАМ (см. рис. 13.27, Б). Тем не менее клинические преимущества благоприятного с теоретической точки зрения свойства позитивной аллостерической модуляции никотиновых рецепторов не доказаны.

Глутамат в качестве терапевтической мишени при лечении болезни Альцгеймера

Глутаматная гипотеза когнитивного дефицита при болезни Альцгеймера

Считается, что при болезни Альцгеймера глутамат высвобождается в избыточном коли-

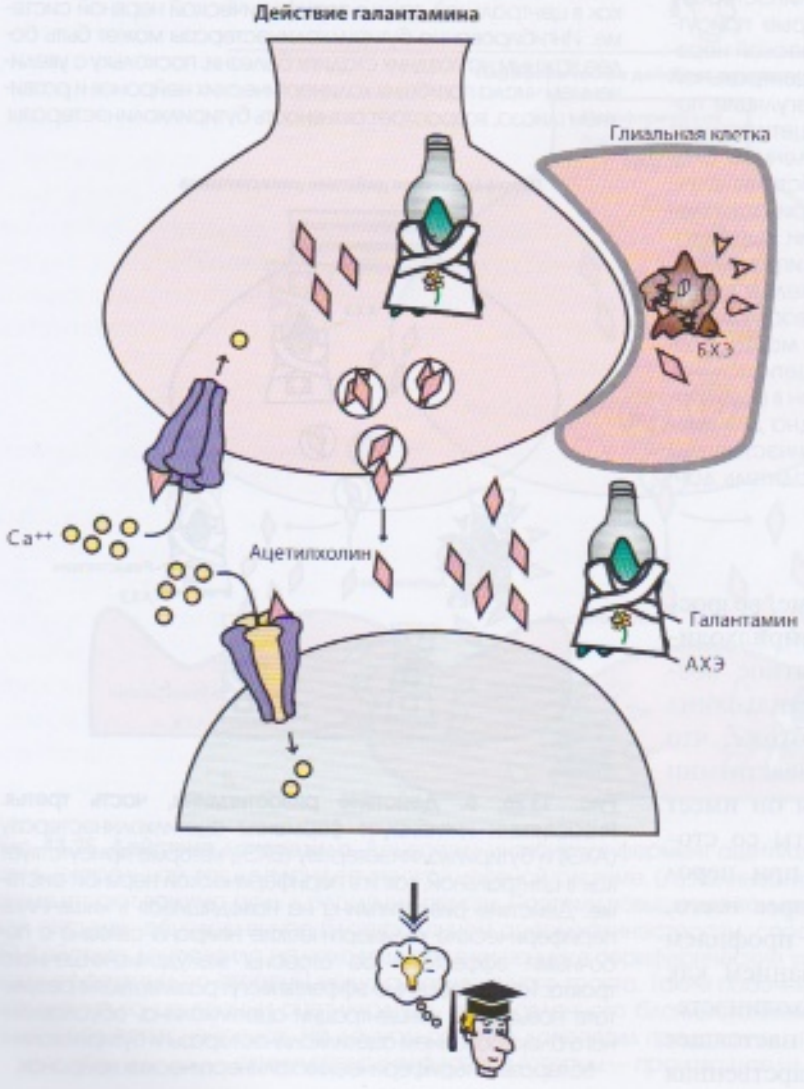


Рис. 13.27, А. Действие галантамина, часть первая. Галантамин ингибирует фермент ацетилхолинэстеразу (АХЭ). Холинергические нейроны в центральной нервной системе играют важную роль в регуляции памяти. Поэтому повышение концентрации ацетилхолина в центральной нервной системе, обусловленное блокированием ацетилхолинэстеразы, способствует улучшению когнитивных функций. *На данном рисунке галантамин представлен в виде изображения смирительной рубашки с лампочкой наверху. На смирительной рубашке изображен нарцисс, поскольку изначально галантамин был экстрагирован из нарциссов; лампочка символизирует второй механизм действия галантамина — позитивную аллостерическую модуляцию никотиновых рецепторов*

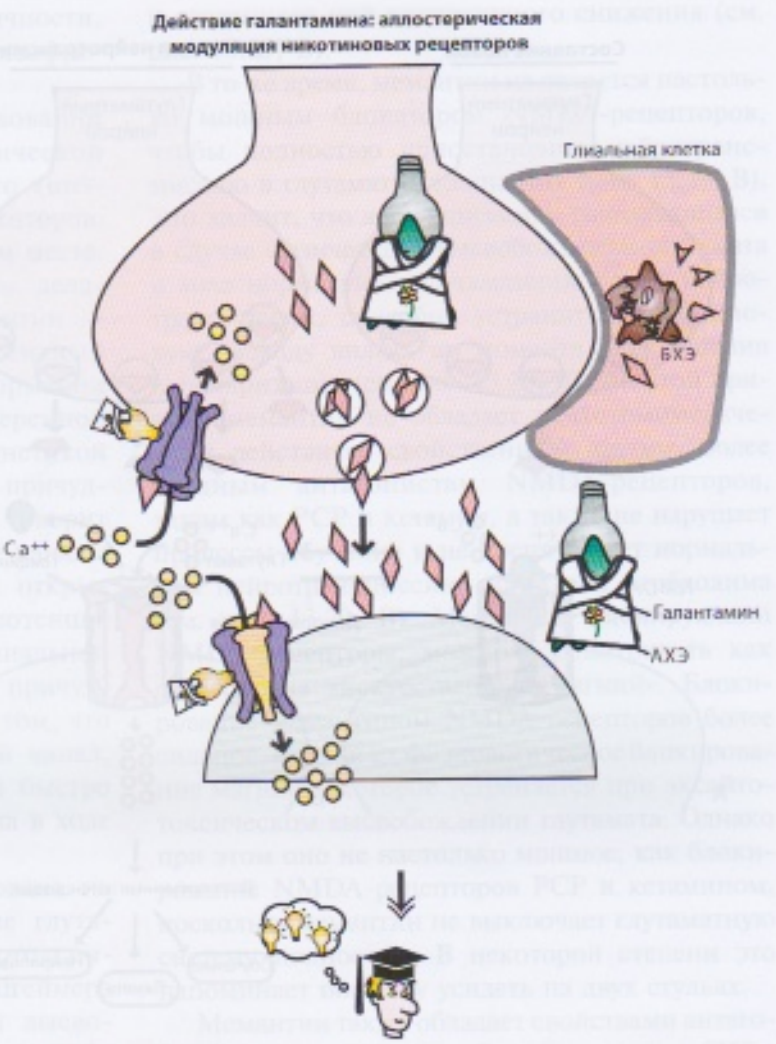


Рис. 13.27, Б. Действие галантамина, часть вторая. Уникальная особенность галантамина, отличающая данный препарат от других ингибиторов холинэстеразы, заключается в том, что он также является позитивным аллостерическим модулятором никотиновых холинергических рецепторов. Это значит, что галантамин может усиливать действие ацетилхолина на эти рецепторы. Таким образом, позитивная аллостерическая модуляция никотиновых рецепторов галантамином теоретически может усилить эффекты ингибирования холинэстеразы этим же препаратом

чество. Возможно, отчасти это обусловлено нейротоксичными амилоидными бляшками и нейрофибриллярными клубками (рис. 13.28). В норме в состоянии покоя глутамат неактивен, а NMDA-рецепторы физиологически заблокированы ионами магния (рис. 13.28, А). При этом высвобождение глутамата в норме происходит в ходе возбуждающей нейротрансмиссии (рис. 13.28, Б). Постсинаптический NMDA-рецептор является «детектором совпадений» и разрешает вход ионов внутрь клетки, только если одновременно происходят три процесса: деполяризация нейрона, часто вызываемая активацией близлежащих AMPA-рецепторов, связывание глутамата со своим участком на NMDA-рецепторе, а также связывание комедиатора глицина со своим участком на NMDA-рецепторе (рис. 13.28, Б). Если бляшки и клубки вызывают постоянную утечку глутамата, предполагается, что это нарушает тонкую настройку глутаматной нейротрансмиссии и, как следствие, ухудшает память и процессы обучения, однако повреждение нейронов при этом не обязательно (рис. 13.28, В). Считается, что при прогрессировании болезни, высвобождение глутамата будет возрастать до такой степени, что глутамат будет буквально бомбардировать постсинаптические рецепторы, истребляя дендриты и даже целые нейроны, то есть приводя к эксайтотоксической гибели клеток (рис. 13.28, В).

Мемантин

Мемантин является антагонистом NMDA-рецепторов, он ослабляет аномальную глутаматную нейротрансмиссию, что препятствует реализации патофизиологических механизмов болезни Альцгеймера, улучшая когнитивные функции и замедляя когнитивное снижение. Однако длительное блокирование NMDA-рецепторов будет препятствовать формированию воспоминаний и нейропластичности. Как можно снизить чрезмерный, устойчивый, но низкий уровень эксайтотоксической активации NMDA-рецепторов так, чтобы не вызвать нару-

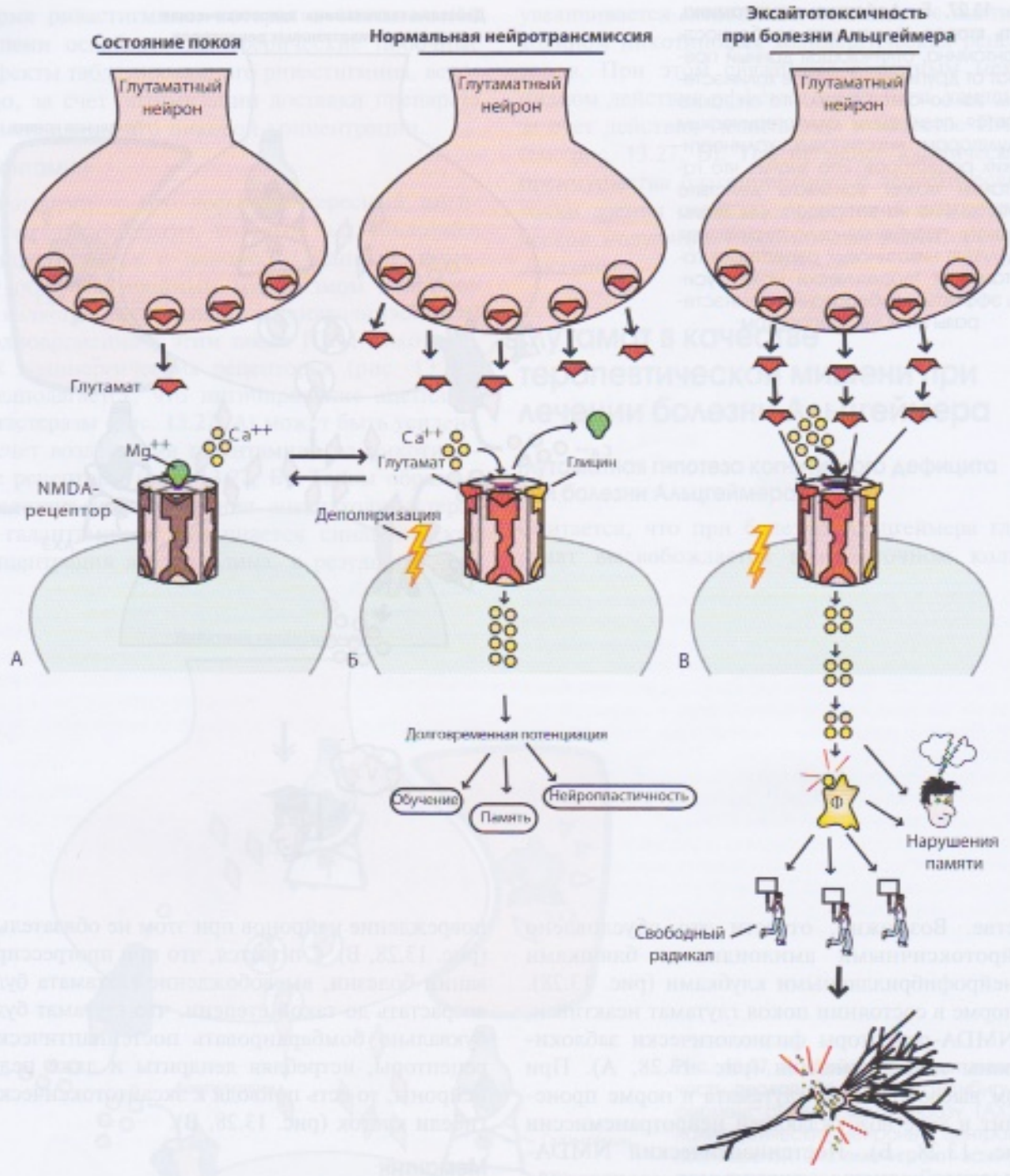


Рис. 13.28. Амилоидные бляшки и глутаматная эксайтотоксичность. (А) В состоянии покоя глутамат неактивен, а NMDA-рецепторы заблокированы ионами магния. (Б) В случае нормальной нейротрансмиссии глутамат связывается с NMDA-рецепторами. Если при этом постсинаптический рецептор деполяризован и с NMDA-рецепторами также связан глицин, происходит открытие канала, что делает возможным вход ионов внутрь клетки. (В) Если воздействие амилоида на синапсы приводит к уменьшению количества глутаматных транспортёров, отмечается ингибирование обратного захвата глутамата и увеличение его синаптической концентрации. В результате имеет место постоянная утечка глутамата, которая приводит к избыточному проникновению ионов кальция в постсинаптические нейроны. В краткосрочной перспективе это может приводить к возникновению нарушений памяти, а в долгосрочной перспективе — к накоплению свободных радикалов и, следовательно, к разрушению нейронов. NMDA — N-метил-D-аспартат

шения памяти, обучения и нейропластичности, а также не спровоцировать развитие шизофреноподобного состояния?

Решение заключается в препятствовании NMDA-опосредованной глутаматергической нейротрансмиссии с помощью слабого (низкоаффинного) антагониста NMDA-рецепторов, который закрывает ионный канал в том месте, где в норме в состоянии покоя это делает ион магния. Таким образом, мемантин — это потенциал-зависимый неконкурентный антагонист открытоканальной конформации NMDA-рецепторов с низкой или умеренной аффинностью, а также с быстрой кинетикой блокирования и разблокирования. Эта причудливая характеристика на самом деле говорит о том, что мемантин блокирует ионные каналы NMDA-рецепторов только когда они открыты. Именно поэтому он называется потенциал-зависимым антагонистом открытоканальной конформации. Помимо этого, данная причудливая характеристика также говорит о том, что мемантин быстро блокирует открытый канал, но данное действие является легко и быстро обратимым в случае глутаматного залпа в ходе нормальной нейротрансмиссии.

Данная концепция проиллюстрирована на рис. 13.29. Предполагаемое состояние глутаматергического нейрона при эксайтотоксичности, характерной для болезни Альцгеймера показано на рис. 13.29, А. Глутамат высвобождается в избыточном количестве в устойчивом тоническом режиме, что препятствует нормальному состоянию покоя глутаматного нейрона (рис. 13.28, А), а также нарушает процессы памяти, обучение и нормальную нейрональную пластичность. Это приводит к активации внутриклеточных ферментов, которые вырабатывают токсичные свободные радикалы, повреждающие постсинаптические мембраны дендрита, что в конечном итоге приводит к гибели всего нейрона (см. рис. 13.29, А). Мемантин предотвращает развитие последующих эффектов тонического высвобождения глутамата, что возвращает глутаматный нейрон в состояние покоя несмотря на продолжающееся высвобождение глутамата (рис. 13.29, Б). Таким образом, высвобождающийся в избытке глутамат больше не нарушает физиологическую активность глутаматного нейрона в состоянии покоя, что, по-видимому, приводит к улучшению памяти. Также считается, что высвобождающийся в избытке глутамат больше не приводит к явлениям нейротоксичности, в результате чего уменьшается скорость гибели нейронов и связанного ней когнитивного снижения (см. рис. 13.29, Б).

В то же время, мемантин не является настолько мощным блокатором NMDA-рецепторов, чтобы полностью приостановить нейротрансмиссию в глутаматных синапсах (рис. 13.29, В). Это значит, что деполяризация, развивающаяся в случае фазического высвобождения глутамата в ходе нормальной глутаматергической нейротрансмиссии, способна устранить мемантиновую блокаду вплоть до момента прекращения деполяризации (см. рис. 13.29, В). По этой причине мемантин не обладает психотомиметическим действием, свойственным другим, более мощным антагонистам NMDA-рецепторов, таким как PCP и кетамин, а также не нарушает процессы обучения и не препятствует нормальной нейротрансмиссии, когда она необходима (см. рис. 13.29, В). Мемантин, блокирующий NMDA-рецепторы, можно рассматривать как своего рода «искусственный магний». Блокирование мемантином NMDA-рецепторов более сильное, нежели их физиологическое блокирование магнием, которое устраняется при эксайтотоксическом высвобождении глутамата. Однако при этом оно не настолько мощное, как блокирование NMDA-рецепторов PCP и кетамином, поскольку мемантин не выключает глутаматную систему полностью. В некоторой степени это напоминает попытку усидеть на двух стульях.

Мемантин также обладает свойствами антагониста σ-рецепторов и слабого антагониста $5HT_3$-рецепторов, однако неясно, связано ли это как-то с эффектами данного препарата при болезни Альцгеймера. Механизм действия мемантина при болезни Альцгеймера кардинально отличается от механизма действия ингибиторов холинэстеразы. Поэтому мемантин обычно назначают в сочетании с ингибитором холинэстеразы, чтобы извлечь выгоду из обоих фармакологических подходов и добиться лучшего клинического результата.

Лечение психопатологических симптомов и поведенческих нарушений при деменции

Деменция — это не только нарушения памяти. У многих пациентов с деменцией отмечаются также различные поведенческие и эмоциональные нарушения. Лечение ажитации и агрессии при деменции — крайне противоречивая проблема. Это связано с потенциалом злоупотребления антипсихотическими препаратами

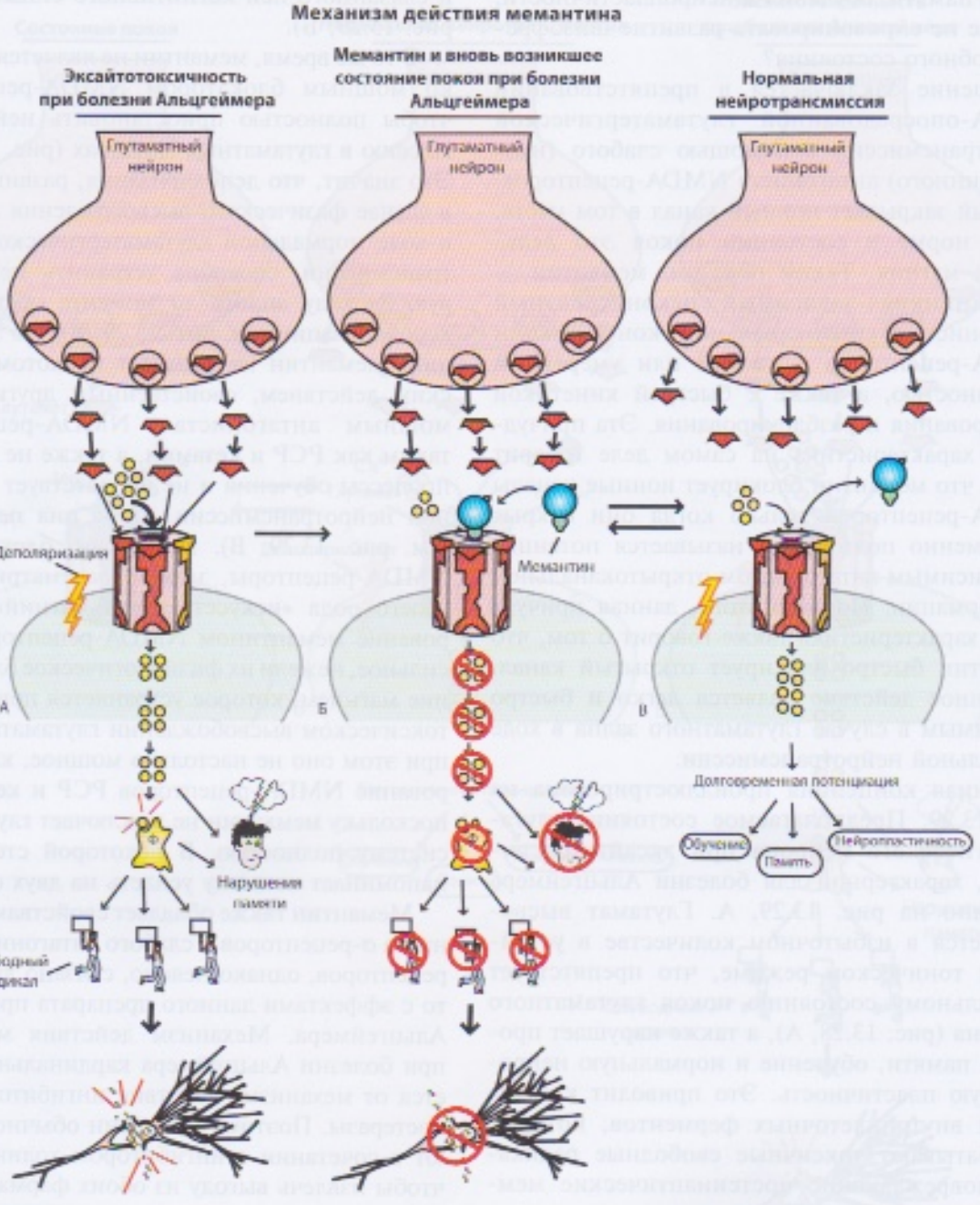


Рис. 13.29. Действие мемантина. Мемантин — это неконкурентный низкоаффинный антагонист NMDA-рецепторов, который связывается с магниевыми участками этих рецепторов в том случае, если их ионные каналы открыты. (А) Если воздействие амилоида на синапсы приводит к постоянной (тонической) утечке глутамата, в результате чего имеет место избыточное проникновение ионов кальция в постсинаптические нейроны, это может приводить к нарушениям памяти, а в долгосрочной перспективе — к накоплению свободных радикалов и, следовательно, к разрушению нейронов. (Б) Мемантин блокирует развитие последующих эффектов тонического высвобождения глутамата, закупоривая ионные каналы NMDA-рецепторов, что может способствовать улучшению памяти и предотвращению нейродегенерации. (В) Как уже было сказано, мемантин обладает низкой аффинностью связывания с NMDA-рецепторами. Поэтому в случае фазического высвобождения глутамата и возникновения деполяризации мемантин может быть устранен из ионных каналов, что позволяет возникнуть нормальной нейротрансмиссии

в качестве «химической смирительной рубашки» с целью выраженной транквилизации пациентов, а также с соображениями относительно безопасности данных препаратов, которые могут вызывать нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и даже приводить к смерти. Таким образом, при ажитации и поведенческих симптомах у пациентов с болезнью Альцгеймера применение антипсихотических препаратов не рекомендуется. Во-первых, результаты контролируемых исследований не предоставили надлежащих доказательств эффективности антипсихотических препаратов при подобных показаниях, а во-вторых, имеются данные о вызванном антипсихотическими препаратами увеличении частоты нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также об увеличении смертности среди пожилых пациентов с деменцией. На сегодняшний день ни один антипсихотический препарат не одобрен FDA для применения при таких показаниях, кроме того, инструкция к каждому антипсихотическому препарату содержит предупреждения о риске сердечно-сосудистых нарушений и увеличении смертности среди пациентов пожилого возраста. Однако в реальной клинической практике существуют также риски, связанные с непазначением лечения, включая раннее возникновение потребности в долговременном нахождении в учреждениях закрытого типа, а также опасность ажитации и психотических симптомов для самого пациента и окружающих лиц. Поэтому некоторым пациентам, несмотря на имеющийся риск, требуется назначение атипичного антипсихотического препарата. Препаратом выбора в таких ситуациях зачастую становится рисперидон в очень низких дозах. Прежде чем назначать антипсихотический препарат пациенту с деменцией при болезни Альцгеймера, следует исключить диагноз деменции с тельцами Леви. У пациентов, страдающих деменцией с тельцами Леви могут иметь место психозы с выраженными поведенческими нарушениями, существенными колебаниями состояния и зрительными галлюцинациями. Такие пациенты крайне чувствительны к экстрапирамидным побочным эффектам, даже в случае назначения атипичных антипсихотических препаратов, что может приводить к развитию очень тяжелых и потенциально опасных для жизни реакций на данные лекарственные средства. Лекарственный препарат, который будет одобрен для лечения поведенческих симптомов деменции, станет долгожданным решением неразрешенной до сих пор клинической проблемы.

Прежде чем назначать какие-либо лекарственные препараты, следует провести обследование на определение обратимых состояний, которые могут усиливать ажитацию при деменции. К ним относятся боль, состояние отмены никотина, побочные эффекты лекарственных препаратов, недиагностированные соматические и неврологические заболевания, а также провоцирующие факторы окружающей среды, которые могут быть связаны с чрезмерной или с недостаточной стимуляцией. Если необходимо применение лекарственных препаратов, в ряде случаев эффективными могут оказаться ингибиторы холинестеразы, которые являются препаратами первой линии при болезни Альцгеймера. Однако ингибиторы холинестеразы более эффективны при применении с целью предупреждения указанных симптомов, нежели при применении с целью лечения уже возникших симптомов. У пациентов с лобно-височной (фронтотемпоральной) деменцией улучшение состояния будет наблюдаться скорее при применении СИОЗС (например, циталопрама или эсциталопрама) или ИОЗСН. В целом, препаратами первой линии для лечения симптомов ажитации и агрессии при деменции являются СИОЗС/ИОЗСН. Препараты второй линии могут помочь избежать назначения атипичных антипсихотиков, они включают β-блокаторы, вальпроаты, габапентин, прегабалин и селегилин. У других пациентов терапевтический ответ может иметь место при назначении карбамазепина, окскарбазепина, бензодиазепинов, буспирона или тразодона.

Другие предполагаемые терапевтические мишени при лечении деменции

Множество лекарственных препаратов исследовалось в качестве потенциальных средств для лечения болезни Альцгеймера, однако ни один из них пока не подтвердил свою эффективность. К этим препаратам относятся различные антиоксиданты, противовоспалительные средства, статины, витамин Е, ИМАО селегилин, противодиабетический препарат росиглитазон и другие агонисты PPARγ-рецепторов (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором, тип γ), литий и другие ингибиторы киназы гликогенсинтазы (GSK, glycogen synthase kinase), а также препараты, блокирующие фосфорилирование τ-белка и ингибиторы фосфодиэстеразы.

Многие из тех лекарственных препаратов, которые предлагались в качестве прокогнитивных средств при лечении СДВГ (рассматривались в главе 12) и шизофрении (рассматривались в главе 5), также рассматривались в качестве потенциальных препаратов для симптоматической терапии при болезни Альцгеймера. К этим препаратам относятся антагонисты H_3-рецепторов, AMPAкины, агонисты никотиновых холинергических рецепторов, антагонисты $5HT_6$-рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы, препараты, воздействующие на метаботропные глутаматные рецепторы и другие. Однако на сегодняшний день ни один из этих лекарственных препаратов нельзя назвать многообещающим.

Заключение

Наиболее распространенной деменцией является деменция при болезни Альцгеймера, а ведущей гипотезой ее этиологии — гипотеза амилоидного каскада. В данной главе были кратко рассмотрены и другие типы деменций, а также различные патофизиологические механизмы, лежащие в их основе. Согласно новым диагностическим критериям, существуют 3 стадии болезни Альцгеймера. Первая стадия, доклиническая, протекает без симптомов, однако накопление амилоида уже имеет место. На второй стадии развиваются легкие когнитивные нарушения, амилоид продолжает накапливаться, выявляются биомаркеры, указывающие на нейродегенерацию, появляются нарушения памяти. Третья, последняя стадия заболевания — собственно деменция. Значительный объем исследовательской работы направлен на поиск болезнь-модифицирующего лечения, которое могло бы остановить или даже обратить вспять течение болезни за счет препятствия накоплению амилоида в головном мозге. Основными препаратами для лечения болезни Альцгеймера в настоящее время являются ингибиторы холинэстеразы, применение которых основано на холинергической гипотезе амнезии, и антагонист NMDA-рецепторов мемантин, применение которого основано на глутаматной гипотезе когнитивного снижения.

Глава 14

Импульсивность. Компульсивность. Пристрастие

Обзор импульсивно-компульсивных расстройств 595

Нейронные контуры и имульсивно-компульсивные расстройства 596

Мезолимбический дофаминовый нейронный контур в качестве общего конечного пути системы вознаграждения 599

Пристрастия к психоактивным веществам 602

Психостимуляторы 602
Никотин 604
Алкоголь 611
Седативные снотворные препараты 617
Опиоиды 618
Марихуана 620
Галлюциногены 620
Клубные и прочие наркотики 622

Ожирение как импульсивно-компульсивное расстройство 622

Импульсивно-компульсивные расстройства поведения 633

Обсессивно-компульсивное расстройство 635

Заключение 636

Последние достижения в понимании нейрональной регуляции импульсивности и компульсивности привели к развитию представлений о том, что две эти психопатологические димен-сии объединяют множество различных психических расстройств. В этой главе будет рассматриваться не только пристрастие (addiction, в русскоязычной литературе также встречается термин «аддикция». — *Примеч. ред.*) к психоактивным веществам (наиболее известная группа расстройств этой категории), но и другие импульсивно-компульсивные расстройства в числе которых ОКР, трихотилломания, патологический гэмблинг (патологическое влечение к азартным играм), агрессия, ожирение и другие расстройства, которые, как полагают, отчасти связаны с неэффективной обработкой информации в нейронных контурах префронтальной коры/полосатого тела (рис. 14.1 и табл. 14.1). В предыдущих главах тема импульсивности уже затрагивалась при рассмотрении СДВГ (глава 12), а также биполярной мании (главы 6 и 7). Обсуждение в данной главе применимо и к этим расстройствам.

В этой главе рассматривается предполагаемая нейробиология импульсивно-компульсивных расстройств, а также обсуждаются лекарственные препараты, применяемые для лечения некоторых этих состояний. Несмотря на то что о применении серотонинергических препаратов для лечения ОКР хорошо известно, психофармакологи в целом неохотно используют лекарственные препараты для лечения злоупотребления психоактивными веществами, в то время как семейные врачи и эксперты в области злоупотребления психоактивными веществами применяют доступные психофармакологические средства чаще. Возможно, отсутствие высокоэффективных психотропных препаратов для лечения большинства импульсивно-компульсивных расстройств привело к определенному терапевтическому нигилизму в отношении психофармакологического лечения этих состояний. Как бы то ни было, стремительное развитие нейробиологического понимания симптомов импульсивности и компульсивности создает основу для будущих терапевтических вмешательств. Именно поэтому имеет смысл рассмотреть имеющиеся на сегодняшний день нейробиологические данные о пристрастии к психоактивным веществам, импульсивности и компульсивности. Для ознакомления с подробными клиническими описаниями, а также формальными критериями диагностики множества состояний данной группы, читателю следует обратиться к соответствующим справочным источникам.

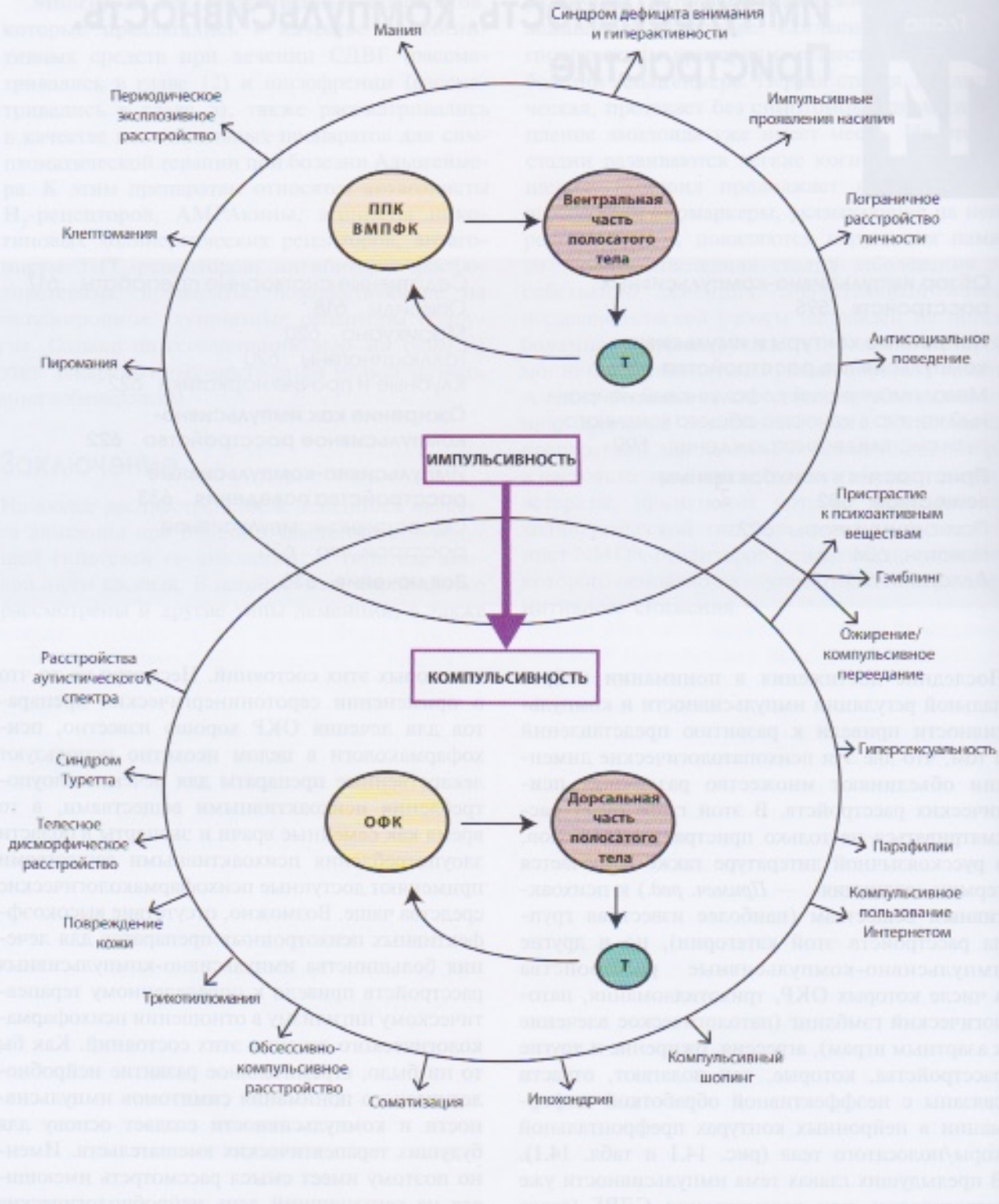


Рис. 14.1. Импульсивно-компульсивные расстройства. Импульсивность и компульсивность наблюдаются при множестве различных психических расстройств. Импульсивность можно определить как неспособность остановить инициирование действий. Она связана с нейронным контуром, который расположен в вентральной части полосатого тела и связан с таламусом (Т), вентромедиальной префронтальной корой (ВМПФК), а также с передней поясной корой (ППК). Под компульсивностью понимают неспособность остановить уже начавшиеся действия. Считается, что компульсивность связана с работой другого нейронного контура, расположенного в дорсальной части полосатого тела и связанного с таламусом (Т) и орбитофронтальной корой (ОФК). Импульсивные действия, такие как употребление психоактивных веществ, азартные игры и переедание, со временем могут стать компульсивными. Данное явление связано с нейропластическими изменениями в дорсально расположенной системе привычек. Предполагается, что в результате этих изменений импульсы вентральной петли мигрируют в дорсальную петлю

Таблица 14.1. Возможная категоризация эндофенотипов импульсивности и компульсивности в качестве импульсивно-компульсивных расстройств

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра	Пристрастия к психоактивным веществам и поведенческие пристрастия	Расстройства, связанные с деструктивностью и нарушением контроля импульсов	Сексуальные расстройства
ОКР Выдергивание волос (трихотилломания) Повреждение кожи Телесное дисморфическое расстройство Накопительство Синдром Туретта/ Тикозные расстройства Стереотипные двигательные расстройства Расстройства аутистического спектра Ипохондрия Соматизация	Пристрастие к психоактивным веществам Патологический гэмблинг Пристрастие к Интернету Пристрастие к пище (компульсивное переедание, ожирение) Компульсивный шопинг	Пиромания Клептомания Периодическое эксплозивное расстройство Импульсивные проявления насилия Пограничное расстройство личности Самоповреждения/ парасуицидальное поведение Антисоциальное поведение Расстройство поведения Оппозиционно-вызывающее расстройство Мания СДВГ	Гиперсексуальность Парафилии

Обзор импульсивно-компульсивных расстройств

Импульсивность и компульсивность рассматривают в качестве *эндофенотипов*, то есть симптомов, которые связаны с определенными нейронными контурами головного мозга и составляют психопатологические дименсии, свойственные множеству различных психических расстройств (табл. 14.1, рис. 14.1). Говоря простыми словами, импульсивность и компульсивность — это симптомы, возникающие в результате того, что мозг затрудняется сказать *«нет»*. Эти два симптоматических конструкта можно отличить по тому, каким образом нарушается контроль реакций: импульсивность — это неспособность остановить *инициирование* действий, в то время как компульсивность — это неспособность *прекратить* уже начавшиеся действия. Таким образом, оба этих симптома являются формами когнитивной ригидности.

Более точно **импульсивность** можно определить как необдуманность действий; неспособность оценить последствия собственного поведения; неспособность отсрочить подкрепление и предпочтение сиюминутного вознаграждения отсроченному, но более значимому; нарушение двигательного торможения, что зачастую проявляется рискованным поведением; или (менее научно) искушение перед соблазнами из-за отсутствия силы воли (см. определения в табл. 14.2).

Под **компульсивностью** понимают действия, которые не соответствуют контексту ситуации и все же продолжают совершаться, приводя зачастую к нежелательным последствиям. В сущности, компульсии характеризуются неспособностью адаптировать собственное поведение после получения отрицательной обратной связи. *Привычки* являются одним из видов компульсий и могут быть рассмотрены в качестве ответных реакций, запускаемых внешними стимулами независимо от желательности их последствий (см. табл. 14.2). Привычки могут быть определены как *условные реакции* (такие, как поиск наркотиков, еды, азартных игр) на условный стимул (такой, как присутствие в среде людей или нахождение в ситуациях, которые в прошлом были связаны с наркотиками, едой или азартным играми), которые были подкреплены и усилены благодаря прошлому опыту положительного подкрепления (вознаграждение) или отрицательного подкрепления [избегание аверсивного стимула, например синдрома отмены или неудовлетворенной тяги (craving)]. Целенаправленное поведение опосредовано пониманием последующих результатов и желанием их достижения. Привычки же, напротив, контролируются внешними стимулами посредством связей «стимул–реакция», которые запечатлеваются в нейронных контурах головного мозга и закрепляются при многократном повторении определенных поведенческих актов. В дальнейшем эти паттерны поведения могут автоматически запускаться соответствующими стимулами, при этом возможные последствия такого поведения не учитываются. Целенаправленные действия относительно затратны в отношении когнитивных ресурсов, поэтому в повседневности привычное поведение, осуществляемое с минимальным сознательным контролем, может

Таблица 14.2. Определения ключевых терминов

Злоупотребление	Приводящий к неблагоприятным последствиям и неодобряемый в данной культурной среде самостоятельный прием какого-либо психоактивного вещества
Пристрастие	Поведенческий паттерн злоупотребления психоактивными веществами, который характеризуется непреодолимым влечением к употреблению психоактивного вещества (компульсивное употребление), озабоченностью его добычей и высокой вероятностью рецидива после прекращения приема
Компульсивность	Неуместные повторяющиеся действия, не имеющие очевидной связи с достижением определенной цели и часто приводящие к нежелательным последствиям; повторяющееся поведение, которое реализуется несмотря на неблагоприятные последствия; устойчивое дезадаптивное реагирование даже в ситуациях выбора или постоянное возобновление привычных действий
Перекрестная толерантность и перекрестная зависимость	Способность одного психоактивного вещества подавлять проявления физической зависимости от другого психоактивного вещества и тем самым поддерживать состояние физической зависимости
Зависимость	Состояние физиологической адаптации, развивающееся при внезапном прекращении приема определенных психоактивных веществ (таких как алкоголь, героин и бензодиазепины) после их повторяющегося употребления. Данное состояние связано с соматическими реакциями отмены, что отличает его от характерных для пристрастия мотивационных изменений, связанных с резкой отменой и затяжной абстиненцией
Привычка	Реакции на внешние стимулы, возникающие независимо от того, являются ли последствия таких реакций желательными в данный момент. Это обусловленные реакции на стимулы, закрепленные и усиленные прошлым опытом вознаграждения (положительное подкрепление) или устранения неприятных переживаний (отрицательное подкрепление)
Импульсивность	Склонность к поспешным, недальновидным поступкам; необдуманные и неоправданно рискованные действия, совершаемые без учета ситуации и зачастую приводящие к нежелательным последствиям; склонность к быстрым, необдуманным реакциям на внутренние и внешние стимулы без учета последствий таких реакций для себя или для других. Импульсивность часто представляют в виде двух доменов симптомов: 1) предпочтение незначительного сиюминутного вознаграждения перед отсроченным во времени, но более значимым; 2) неспособность изменить образ действий или остановить ответную реакцию, когда она уже запущена
Отдача (рикошет)	Усиленное проявление изначального состояния, возникающее у некоторых пациентов сразу же после прекращения эффективного лечения
Подкрепление	Свойство, выражающееся в склонности к повторному приему психоактивного вещества, употребление которого приносит субъективное удовольствие
Рецидив	Возобновление изначального состояния, от которого прежде страдал пациент, после прекращения эффективного лечения
Толерантность	Снижение реакции на повторное введение психоактивного вещества; необходимость приема бо́льших доз для достижения тех эффектов, которые отмечались при начале употребления психоактивного вещества
Реакция отмены	Психологические и физиологические реакции на резкое прекращение употребления психоактивного вещества, вызывающего зависимость

оказаться более адаптивным. Тем не менее привычки также могут представлять собой тяжелые дезадаптивные повторяющиеся паттерны поведения (см. рис. 14.1, табл. 14.1).

Нейронные контуры и импульсивно-компульсивные расстройства

Почему при некоторых психических расстройствах затрудняется контроль импульсов и компульсий (см. табл. 14.1, рис. 14.1)? Ответ на этот вопрос может заключаться в неисправности нейронных контуров коры, которые в норме подавляют эти паттерны поведения. Сильно упрощая, можно сказать, что импульсивность и компульсивность — это нейробиологические побуждения с восходящим механизмом; при этом импульсивность исходит от вентральной части полосатого тела, а компульсивность — от дорсальной части полосатого тела; в свою очередь различные области префронтальной коры подавляют эти побуждения за счет нисходящих

механизмов (рис. 14.1–14.3). Таким образом, тормозной волевой контроль осуществляется за счет нисходящих корковых механизмов, а импульсивность и компульсивность могут быть результатом ослабления этого контроля. В соответствии с данным представлением об импульсивности и компульсивности, поведенческий ответ регулируется балансом между этим двумя, иногда конкурирующими друг с другом, нейроповеденческими системами. То, каким будет поведение, зависит от баланса между нисходящими и восходящими механизмами. Импульсивность и компульсивность возникают вследствие недостаточной активности систем торможения реакций (ненадлежащий нисходящий когнитивный контроль: рис. 14.1–14.3) или в результате чрезмерного восходящего воздействия со стороны вентральной части полосатого тела в случае импульсивности (рис. 14.2) или со стороны дорсальной части полосатого тела в случае компульсивности (см. рис. 14.3).

Данные о нейроанатомии импульсивности и компульсивности указывают на задействование в их формировании различных нейронных петель: импульсивность относится к вентральной системе научения, связанной с результатами действий (см. рис. 14.2), а компульсивность — к дорсальной системе, отвечающей за привычки (см. рис. 14.3). Многие поведенческие акты запускаются активностью вентральной петли вознаграждения и мотивации (см. рис. 14.2). Однако со временем вследствие множества нейроадаптационных и нейропластических процессов, управление некоторыми из таких поведенческих актов перемещается в дорсально расположенную систему привычек (см. рис. 14.3), и в результате импульсивный акт становится компульсивным (см. рис. 14.1). Возможно, эти переходы от одной нейронной петли к другой осуществляются с участием регуляторных влияний со стороны гиппокампа, миндалевидного тела и префронтальной коры (рис. 14.4).

Пристрастие к наркотическим веществам является хорошо известным примером вентродорсальной миграции. Изначально потребитель наркотических веществ принимает их добро-

Импульсивность и вознаграждение

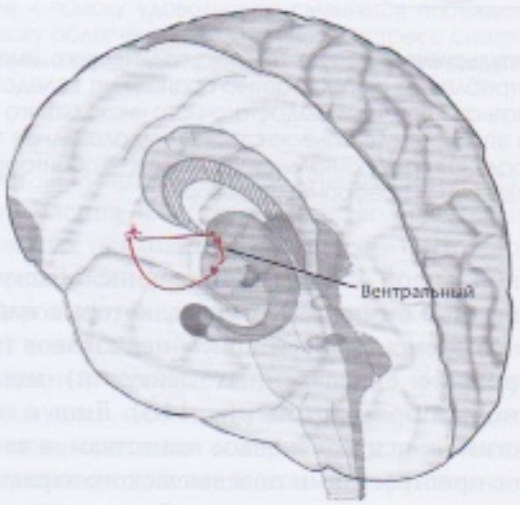


Рис. 14.2. Нейронный контур импульсивности и вознаграждения. Связанный с импульсивностью восходящий нейронный контур (показан красным цветом) представляет собой петлю с проекциями, идущими от вентральной части полосатого тела к таламусу, затем от таламуса к вентромедиальной префронтальной коре, и от вентромедиальной префронтальной коры обратно к вентральной части полосатого тела. Этот нейронный контур обычно регулируется нисходящими сигналами, идущими от префронтальной коры. Если активность нисходящей системы торможения реакций окажется недостаточной либо будет ослаблена чрезмерным восходящим воздействием со стороны вентральной части полосатого тела, в результате может возникнуть импульсивное поведение

Компульсивность и торможение двигательных реакций

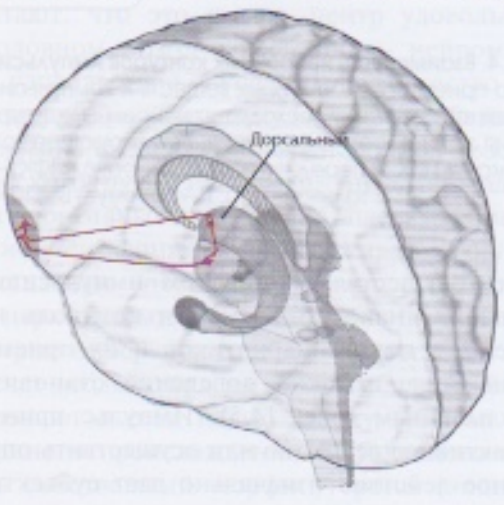


Рис. 14.3. Нейронный контур компульсивности и торможения двигательных реакций. Связанный с компульсивностью восходящий нейронный контур (показан красным цветом) представляет собой петлю с проекциями, идущими от дорсальной части полосатого тела к таламусу, затем от таламуса к орбитофронтальной коре, и от орбитофронтальной коры обратно к дорсальной части полосатого тела. Этот нейронный контур привычек может регулироваться нисходящими сигналами, идущими от орбитофронтальной коры. Если активность нисходящей системы торможения реакций окажется недостаточной либо будет ослаблена чрезмерным восходящим воздействием со стороны дорсальной части полосатого тела, в результате может возникнуть компульсивное поведение

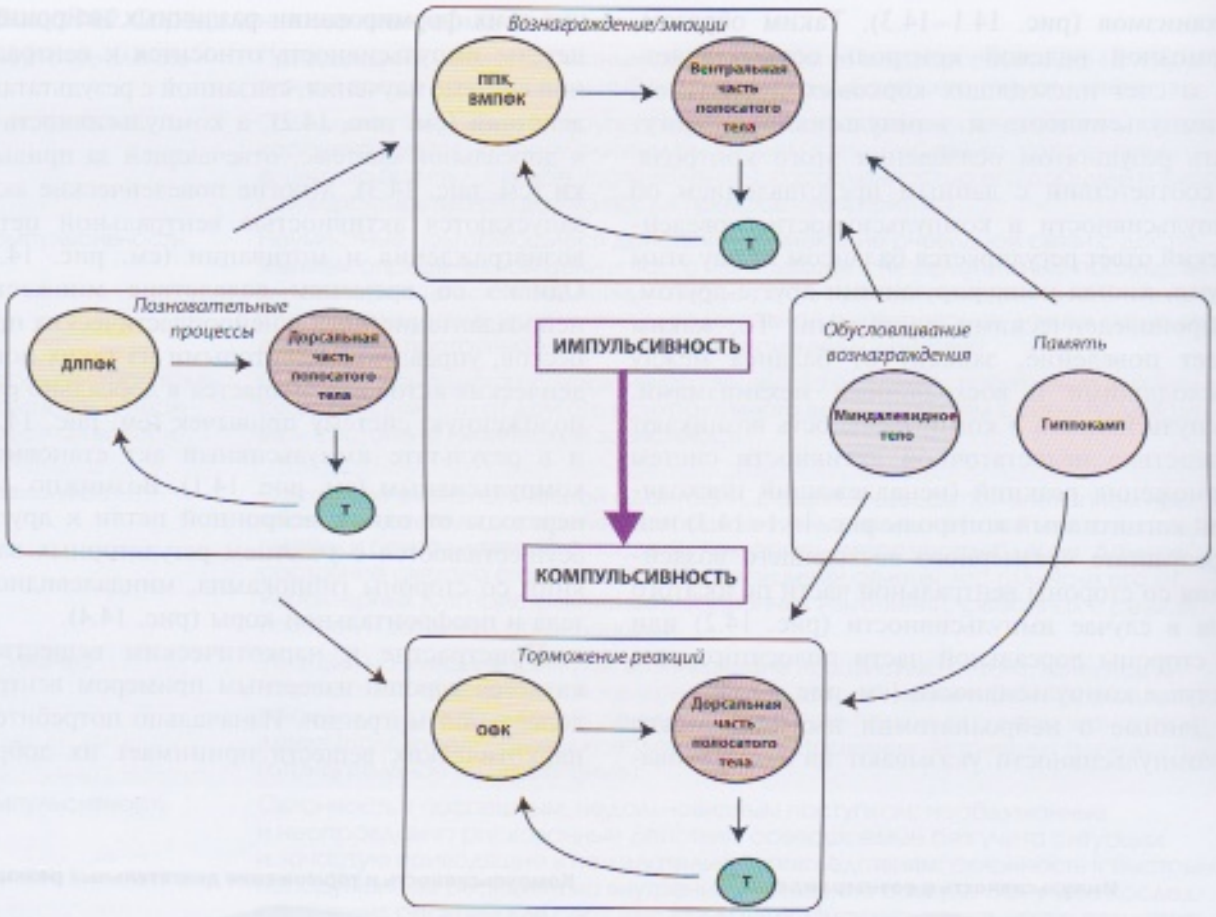


Рис. 14.4. Взаимосвязь нейронных контуров импульсивности и компульсивности. Переход от эпизодического, импульсивного приема психоактивных веществ к компульсивному их употреблению и пристрастию происходит вследствие нарушенной регуляции восходящих нейронных контуров системы вознаграждения и недостаточного нисходящего торможения этих нейронных контуров. Регулирующее воздействие на эту систему оказывают также миндалевидное тело и гиппокамп. ПГК — передняя поясная кора; ДЛПФК — дорсолатеральная префронтальная кора; ОФК — орбитофронтальная кора; Т — таламус; ВМПФК — вентромедиальная префронтальная кора

вольно, осуществляя при этом импульсивное действие. Однако со временем контроль над поведением поиска наркотиков и их приемом утрачивается, и такое поведение становится компульсивным (рис. 14.5). Импульс принять психоактивное вещество или осуществить определенное действие изначально дает субъективное ощущение кайфа или, по крайней мере, приятные ощущения и чувство удовлетворения (см. рис. 14.5). Если подобные действия совершаются без определенной периодичности, каскады нейропластических процессов вентродорсальной миграции не запускаются. Таким образом, сохраняется относительный контроль над поведением, и речь в данном случае будет идти об изредка совершаемых «шалостях» (см. рис. 14.5). Однако многократно повторяемое импульсивное употребление наркотиков или импульсивное поведение способно приобретать компульсивный характер, и тогда побудительной силой становится желание облегчить неприятные симптомы отмены, которые нарастают со временем, если прием наркотиков (или совершение определенных действий) многократно повторяется (см. рис. 14.5). Лица с пристрастием к психоактивным веществам, а также лица с пристрастиями поведенческого характера испытывают напряжение и возбуждение в ожидании приема психоактивного вещества или совершения определенных действий. Если они не могут принять психоактивное вещество или выполнить соответствующее действие, их настроение становится дисфорическим, однако физиологические признаки отмены при этом отсутствуют. Те приятные ощущения удовольствия, которые изначально развивались при приеме психоактивного вещества или совершении определенного действия, со временем ослабевают. И в дальнейшем для получения тех же ощущений потребуется увеличение дозы (повышение

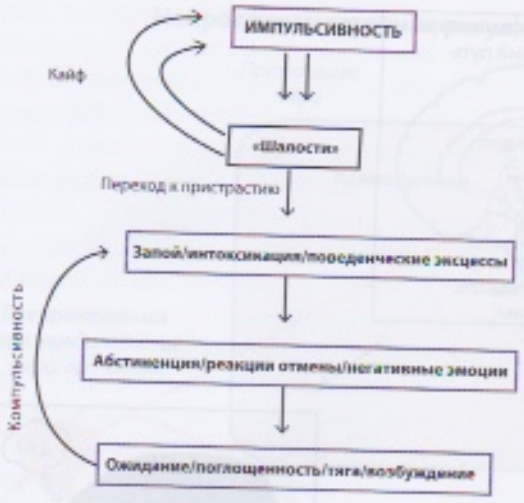


Рис. 14.5. Переход от импульсивности к компульсивности. Пристрастие к психоактивным веществам является хорошим примером перехода от импульсивности к компульсивности, происходящего за счет миграции от вентральных к дорсальным нейронным контурам. Импульсивный прием психоактивного вещества изначально приводит к переживанию приятных ощущений и удовольствия (кайф). Если подобное случается редко, такое поведение называют шалостями, которые не обязательно приобретают компульсивный характер. При хроническом употреблении психоактивных веществ компульсивность может развиваться по мере того, как побуждение к поиску удовольствия сменяется побуждением к поиску облегчения причиняющих дистресс симптомов отмены и ожидания приема психоактивного вещества

ставок в азартных играх, увеличение частоты употребления или увеличение количества принимаемых психоактивных веществ), что сродни толерантности (см. рис. 14.5).

Вероятно, первая доза любого наркотика будет всегда самой лучшей, самой сильной и без негативных последствий. Однако в большинстве случаев однократным приемом наркотика или однократным совершением приносящих удовольствие действий дело не ограничивается. Высокий уровень импульсивности предрасполагает к развитию компульсий, а также свидетельствует о высокой вероятности формирования поведения, основанного на научении привычкам. Склонность к ускоренному формированию привычек может лежать в основе перехода высокого уровня импульсивности в компульсии и привычки. Очевидно, что компульсивность — это дезадаптивное повторяющееся поведение. Это не просто шалости или неспособность устоять перед соблазнами (см. рис. 14.5). Речь в данном случае идет скорее о сходстве с собакой Павлова с ее бессмысленными непроизвольными обусловленными компульсивными реакциями; при этом сила воли совершенно не в состоянии остановить даже потенциально деструктивные повторяющиеся действия, ставшие компульсивными привычками (табл. 14.2, рис. 14.5).

Мезолимбический дофаминовый нейронный контур в качестве общего конечного пути системы вознаграждения

Все вещества, способные вызывать пристрастие, увеличивают концентрацию дофамина в вентральной части полосатого тела, которую также называют прилежащим ядром. Читателям уже знакома эта область головного мозга — она входит в состав мезолимбического дофаминового пути и обсуждалась в главе 4, посвященной психозам. Считается, что мезолимбический путь чрезмерно активен при психозе и опосредует позитивные симптомы шизофрении (см. рис. 4.12, 4.13, 4.30, 4.31). Предполагается, что конечным общим путем системы подкрепления и вознаграждения является все тот же мезолимбический дофаминовый путь (рис. 14.6). Некоторые даже считают, что это и есть центр удовольствия в головном мозге, а дофамин — нейромедиатор удовольствия. Существует множество естественных способов стимуляции высвобождения дофамина из дофаминовых нейронов мезолимбического пути, например, интеллектуальные или спортивные достижения, наслаждение звучанием симфонии или переживание оргазма. Иногда эти способы называют естественными наркотиками (см. рис. 14.6). Те молекулы, которые опосредуют такой естественный кайф за счет воздействия на мезолимбический путь, включают в себя целую аптеку веществ естественного происхождения. У головного мозга есть собственный морфин/героин (эндорфины), своя марихуана (анандамид), свой никотин (ацетилхолин), свои кокаин и амфетамин (дофамин) (рис. 14.7).

Употребление многочисленных психоактивных веществ в конечном итоге также приводит к высвобождению дофамина в мезолимбическом пути, которое зачастую носит взрывной характер и приносит больше удовольствия, нежели естественная стимуляция. На сегодняшний день считается, что потенциально дезадаптивное поведение, подобно наркотикам, может вызывать высвобождение дофамина, что в свою очередь стимулирует систему вознаграж-

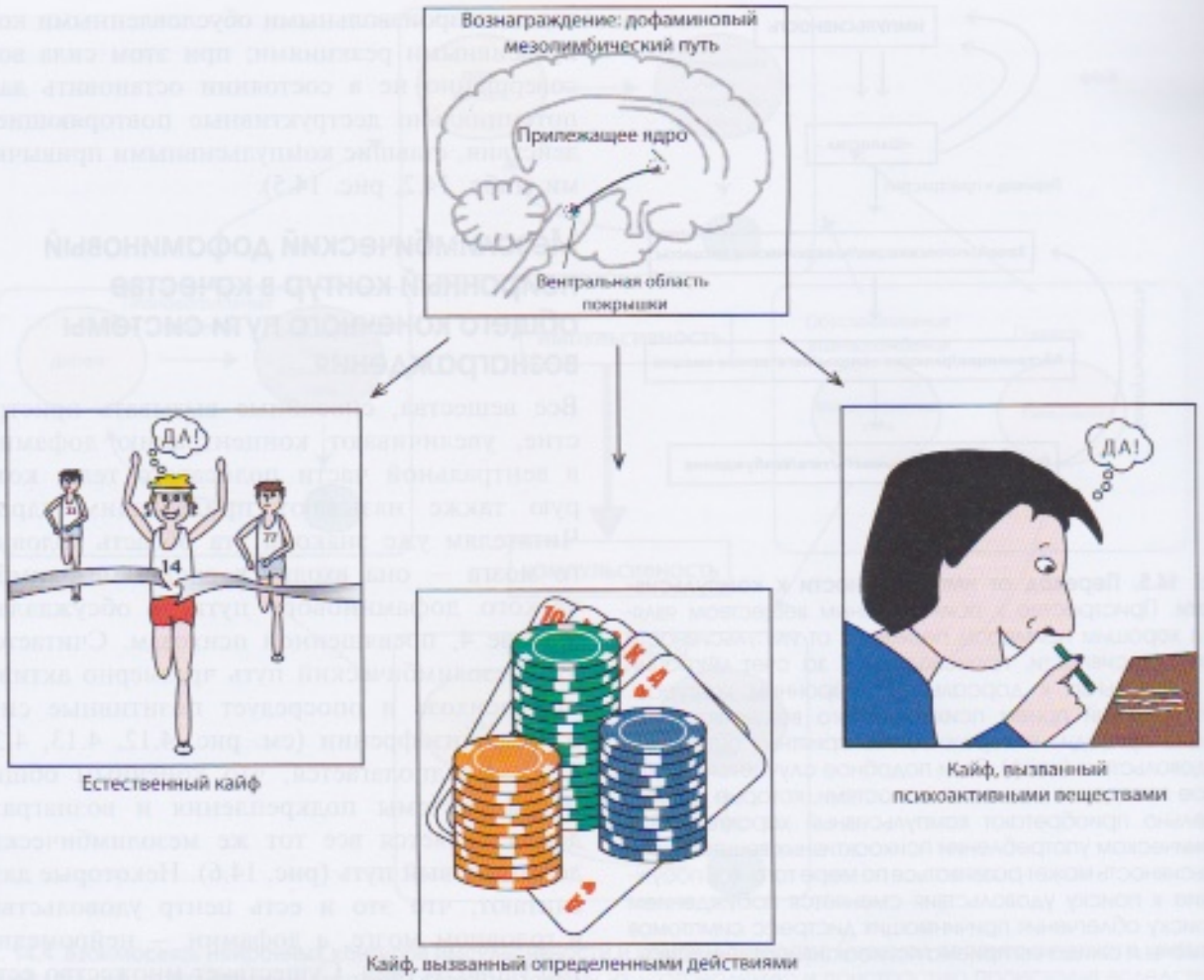


Рис. 14.6. Дофамин — центральное звено системы вознаграждения. Дофамин уже давно признан ключевой фигурой в регуляции подкрепления и вознаграждения. В частности, мезолимбический путь, идущий от вентральной области покрышки к прилежащему ядру, по-видимому, играет решающую роль в работе системы вознаграждения. Естественное подкрепляющее поведение, такое как достижение значимых успехов или наслаждение хорошей пищей, может вызывать быстрое и интенсивное увеличение концентрации дофамина в мезолимбическом пути. Психоактивные вещества, в отношении которых возможно злоупотребление, также вызывают высвобождение дофамина в мезолимбическом пути. При этом действие подобных веществ зачастую приводит к такому высвобождению дофамина, которое носит взрывной характер и приносит больше удовольствия, нежели при естественной стимуляции. К сожалению, вызванная психоактивными веществами активация (в отличие от естественного кайфа) в конечном итоге может приводить к изменениям в нейронных контурах системы вознаграждения, которые связаны с порочным кругом поглощенности, тяги, пристрастия, зависимости и реакций отмены. Подобное имеет место при многих импульсивно-компульсивных расстройствах, таких, например, как патологический гэмблинг. Лица, страдающие данными расстройствами, испытывают сильное внутреннее напряжение и возбуждение в предвкушении совершения определенных действий, а также дисфорическое настроение (но не физиологические реакции отмены) в том случае, если они не могут совершить эти действия. Помимо этого, переживаемое при совершении таких действий удовольствие и удовлетворение со временем ослабевает, что вынуждает увеличивать дозу (например, повышение ставок в азартных играх), чтобы испытать то же удовольствие, что и раньше (схоже с толерантностью)

дения (см. рис. 14.7). Подобные явления также относятся к импульсивно-компульсивным расстройствам (см. рис. 14.1). В качестве примеров можно привести азартные игры, пользование Интернетом, совершение покупок или даже принятие пищи. Психоактивные вещества действуют в обход собственных нейромедиаторов головного мозга и непосредственно стимулируют его рецепторы, что в свою очередь приводит к высвобождению дофамина. Поскольку головной мозг изначально использует нейромедиаторы, схожие по своей структуре с наркотиками, необходимость зарабатывать вознаграждение естественным путем исчезает: при приеме наркотика вознаграждение оказывается значительно более интенсивным и наступает быстрее, нежели естественный кайф, обеспечиваемый естественными нейрохимическими процессами

Нейротрансмиттерная регуляция мезолимбического подкрепления

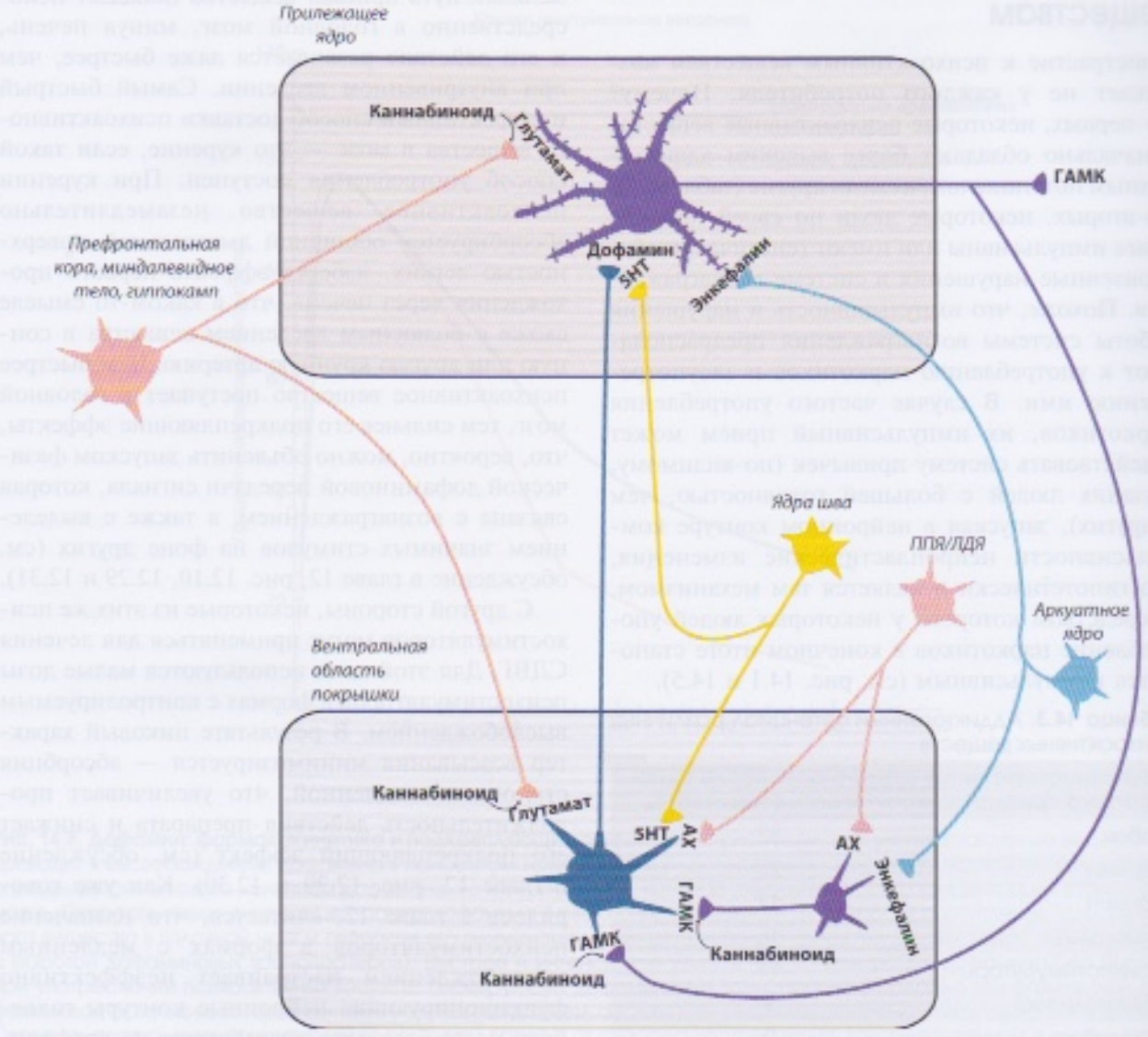


Рис. 14.7. Нейротрансмиттерная регуляция мезолимбического вознаграждения. Предполагается, что общим конечным путем системы вознаграждения в головном мозге является мезолимбический дофаминовый путь. Данный путь регулируется множеством веществ естественного происхождения, что обеспечивает надлежащее подкрепление адаптивного поведения (употребление пищи, питье, секс), в результате чего человек испытывает естественный кайф — чувства радости и удовлетворения. Этими нейромедиаторами, воздействующими на систему вознаграждения, являются собственные наркотики головного мозга естественного происхождения: собственный морфин/героин (то есть эндорфины, такие как энкефалин), собственная марихуана (то есть анандамид), собственный никотин (то есть ацетилхолин), собственный кокаин/амфетамин (то есть сам дофамин) и другие. Многие психоактивные вещества действуют в обход собственных нейромедиаторов головного мозга и непосредственно стимулируют его рецепторы в системе вознаграждения, что в свою очередь приводит к высвобождению дофамина и обеспечивает искусственный кайф. Таким образом, алкоголь, опиоиды, психостимуляторы, марихуана, бензодиазепины, седативные снотворные, галлюциногены и никотин воздействуют на мезолимбическую дофаминергическую систему. ПТПЯ/ЛДЯ — педункулопонтинное ядро покрышки и латеродорсальное ядро покрышки

мозга. Однако, в отличие от естественного кайфа, вызванное наркотиками вознаграждение может запускать каскады нейроадаптационных процессов в нейронной петле вентральной части полосатого тела, которые затем переносятся на нейронную петлю дорсальной части полосатого тела (рис. 14.1). В результате изначально импульсивный прием наркотика приводит к реакциям отмены, тяге и поглощенности поисками наркотика. Таким образом, запускается порочный круг злоупотребления, пристрастия, зависимости и реакций отмены (рис. 14.5).

Пристрастия к психоактивным веществам

Пристрастие к психоактивным веществам возникает не у каждого потребителя. Почему? Во-первых, некоторые психоактивные вещества изначально обладают более высоким аддиктогенным потенциалом, нежели другие (табл. 14.3). Во-вторых, некоторые люди по своей природе более импульсивны или имеют генетически обусловленные нарушения в системе вознаграждения. Похоже, что импульсивность и нарушения работы системы вознаграждения предрасполагают к употреблению наркотиков и злоупотреблению ими. В случае частого употребления наркотиков, их импульсивный прием может задействовать систему привычек (по-видимому, у одних людей с большей готовностью, чем у других), запуская в нейронном контуре компульсивности нейропластические изменения, что гипотетически и является тем механизмом, посредством которого у некоторых людей употребление паркотиков в конечном итоге становится компульсивным (см. рис. 14.1 и 14.5).

Таблица 14.3. Аддиктогенный потенциал различных психоактивных веществ

Вероятность развития зависимости после однократного приема психоактивного вещества, %	
Табак	32
Героин	23
Кокаин	17
Алкоголь	15
Психостимуляторы	11
Анксиолитики	9
Каннабис	9
Анальгетики	8
Ингалянты	4

Психостимуляторы

Скорость, с которой наркотик попадает в головной мозг, определяет интенсивность субъективного кайфа (рис. 14.8). Это объясняет, почему при ингаляционном, интраназальном и инъекционном способе употребления, когда психоактивные вещества попадают мозг быстро и в высоких концентрациях, испытываемое подкрепление обычно значительно сильнее, нежели при приеме этих же веществ внутрь: в последнем случае скорость проникновения в головной мозг существенно снижается за счет процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте. Кокаин и вовсе не оказывает психоактивного действия при пероральном употреблении, поэтому потребители уже давно используют интраназальный путь приема: вещество попадает непосредственно в головной мозг, минуя печень, и его действие развивается даже быстрее, чем при внутривенном введении. Самый быстрый и эффективный способ доставки психоактивного вещества в мозг — это курение, если такой способ употребления доступен. При курении психоактивное вещество незамедлительно абсорбируется обширной дыхательной поверхностью легких, избегая эффекта первого прохождения через печень, что в каком-то смысле схоже с болюсным введением вещества в сонную или другую крупную артерию. Чем быстрее психоактивное вещество поступает в головной мозг, тем сильнее его подкрепляющие эффекты, что, вероятно, можно объяснить запуском фазической дофаминовой передачи сигнала, которая связана с вознаграждением, а также с выделением значимых стимулов на фоне других (см. обсуждение в главе 12, рис. 12.10, 12.29 и 12.31).

С другой стороны, некоторые из этих же психостимуляторов могут применяться для лечения СДВГ. Для этой цели используются малые дозы психостимуляторов в формах с контролируемым высвобождением. В результате пиковый характер всасывания минимизируется — абсорбция становится медленной, что увеличивает продолжительность действия препарата и снижает его подкрепляющий эффект (см. обсуждение в главе 12, рис. 12.29 и 12.30). Как уже говорилось в главе 12, считается, что назначение психостимуляторов в формах с медленным высвобождением настраивает неэффективно функционирующие нейронные контуры головного мозга благодаря воздействию на префронтальную кору. При этом имеет место усиление тонической дофаминовой активации (что способствует мотивации и вниманию, снижает выраженность импульсивности и гиперактивности), а также обеспечивается достаточный уровень фазической дофаминовой активации (что способствует обучению и надлежащему целенаправленному поведению/получению вознаграждения) (рис. 12.10–12.31). Считается, что *терапевтическое действие* психостимуляторов связано с усилением норадреналиновой и дофаминовой нейротрансмиссии в префронтальной коре (рис. 12.13–12.18, рис. 12.31), в то время как *подкрепляющие эффекты* психостимуляторов и *злоупотребление* ими связывают с нейронными контурами системы вознаграждения, главным образом с высвобождением дофамина из мезолимбических дофаминовых нейронов в прилежащем ядре (рис. 12.31).

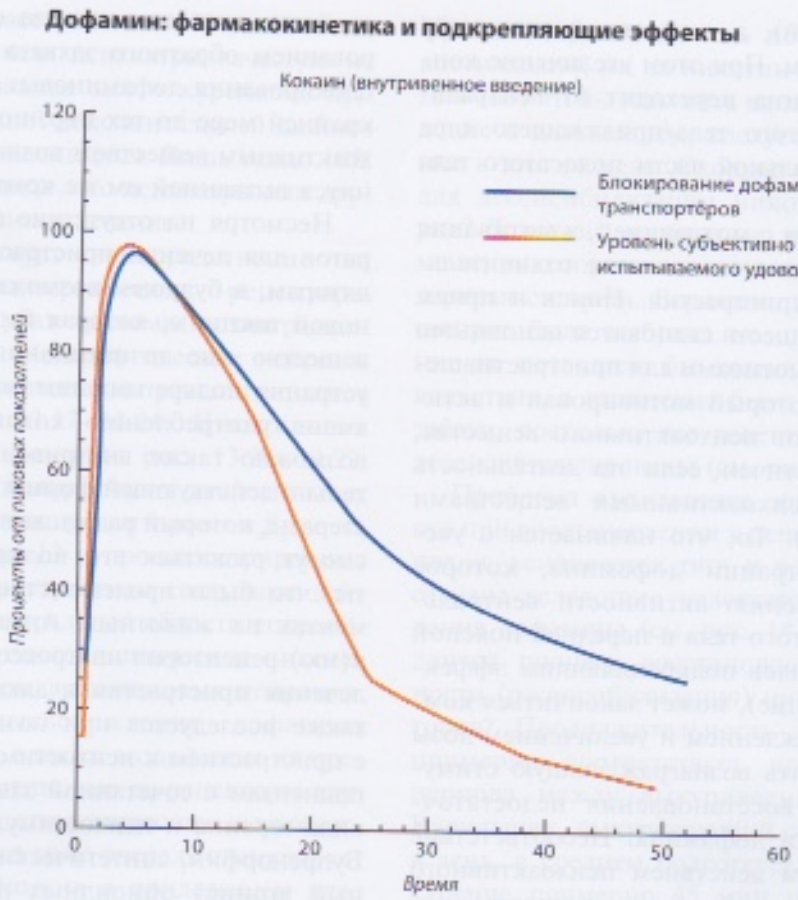


Рис. 14.8. Дофамин: фармакокинетика и подкрепляющие эффекты. Острая интоксикация психоактивным веществом приводит к высвобождению дофамина в полосатом теле. Однако подкрепляющий эффект психоактивного вещества определяется не только наличием дофамина, но и скоростью, с которой увеличивается его концентрация в головном мозге. Скорость увеличения концентрации дофамина в свою очередь зависит от скорости поступления психоактивного вещества в головной мозг и скорости его элиминации (в представленном здесь случае эти показатели связаны с работой дофаминовых транспортёров). Быстрое и интенсивное увеличение концентрации дофамина (что бывает при употреблении психоактивных веществ, блокирующих дофаминовые транспортёры) подобно той физической дофаминовой активации, которая связана с вознаграждением, а также с выделением значимых стимулов на фоне других. Скорость поступления психоактивного вещества зависит от способа употребления: так, внутривенный и ингаляционный способы приема обеспечивают самую быструю доставку психоактивных веществ, несколько медленнее происходит их поступление в головной мозг при интраназальном приеме. Помимо этого, разные психоактивные вещества обладают различной подкрепляющей силой (то есть различной способностью к увеличению концентрации дофамина), которая определяется их механизмами действия

Как выяснилось, при развитии различных импульсивно-компульсивных расстройств определяющим является не вознаграждение, связанное с самим наркотиком, а то ожидание (предвкушение) вознаграждения, которое связано с поиском наркотика/пищи/определенных ситуаций (рис. 14.1). Дофаминовые нейроны перестают реагировать на изначальный подкрепляющий стимул (психоактивное вещество, еду или азартные игры), реагируя вместо этого на условный стимул (то есть на внешний вид наркотика, дверь холодильника, казино). В основе тяги и компульсивного употребления лежат условные реакции, при этом повышение концентрации дофамина переходит к дорсальной части полосатого тела (рис. 14.1–14.4). Употребление наркотиков или совершение определенных действий изначально может приводить к увеличению концентрации дофамина в вентральной части полосатого тела и к развитию подкрепляющего эффекта (вознаграждение) (рис. 14.1, 14.2, 14.4, 14.6, 14.7). Однако при многократном употреблении наркотика (или совершении определенных действий) формируется привычка, и увеличение концентрации дофамина становится связано не с приемом наркотика (или совершением опре-

деленных действий), а с условной реакцией/средовым стимулом. При этом увеличение концентрации дофамина переходит от вентральной части полосатого тела/прилежащего ядра (рис. 14.2) к дорсальной части полосатого тела (рис. 14.3).

Дофамин связан с мотивацией, а мотивация нахождения наркотиков является отличительным признаком пристрастия. Поиск и прием психоактивных веществ становятся основными побудительными мотивами для пристрастившегося индивида, который мотивирован и активен в ходе поисков психоактивного вещества, но отрешен и апатичен, если эта деятельность не связана с психоактивными веществами (рис. 14.5 и 14.8). То, что начинается с увеличения концентрации дофамина, которое приводит к усилению активности вентральной части полосатого тела и передней поясной коры, сопровождаясь подкрепляющим эффектом (вознаграждение), может закончиться компульсивным побуждением и увеличением дозы в попытках усилить вознаграждающую стимуляцию с целью восстановления недостаточной концентрации дофамина. Несоответствие между ожидаемым действием психоактивного вещества и слабым дофаминовым ответом способствует продолжению приема психоактивного вещества в попытках достижения ожидаемого вознаграждения. Высокие дозы психостимуляторов могут вызывать тремор, эмоциональную неустойчивость, беспокойство, раздражительность, панику и повторяющееся стереотипное поведение. При повторяющемся употреблении еще более высоких доз психостимуляторы могут вызывать паранойяльный бред и галлюцинации, а также повышение артериального давления, тахикардию, желудочковую экстрасистолию, гипертермию и угнетение дыхания. В случае передозировки психостимуляторы могут вызывать острую сердечную недостаточность, инсульт и судорожные припадки.

Кокаин, аналогично метилфенидату[P] и амфетамину, является ингибитором дофаминовых и норадреналиновых транспортёров (DAT и NET) (см. обсуждение в главе 12 и рис. 12.25 и 12.28). Помимо этого, кокаин ингибирует серотониновые транспортёры (SERT), а также действует как местный анестетик, чем пользовался сам Зигмунд Фрейд, чтобы облегчить боль от рака челюсти. Он также использовал другие свойства кокаина, который, как известно, способен вызывать эйфорию, снижать усталость, создавать чувство ясности ума. Перечисленные свойства данного вещества связаны с ингибированием обратного захвата дофамина за счет блокирования дофаминовых транспортёров (по крайней мере до тех пор, пока вызванное психоактивным веществом вознаграждение не сменится вызванной им же компульсивностью).

Несмотря на отсутствие одобренных препаратов для лечения пристрастия к психостимуляторам, в будущем возможно создание кокаиновой вакцины, которая будет инактивировать вещество еще до попадания в головной мозг, устраняя подкрепляющие эффекты, сопутствующие употреблению кокаина. Теоретически возможно также внутривенное введение длительно действующей формы фермента кокаинэстеразы, который разрушает кокаин до того, как смогут развиться его подкрепляющие эффекты, что было продемонстрировано в экспериментах на животных. Антагонист опиоидных μ(мю)-рецепторов налтрексон, одобренный для лечения пристрастия к алкоголю и опиоидам, также исследуется при назначении пациентам с пристрастием к психостимуляторам, особенно пациентам с сочетанной зависимостью от опиоида героина и психостимулятора амфетамина. Бупренорфин, синтетический опиоид и частичный агонист опиоидных μ(мю)- и κ(каппа)-рецепторов, применяется для лечения боли и пристрастия к опиоидам, а также он способен сокращать потребление кокаина лицами с пристрастием к опиоидам. Также изучается сочетание бупренорфина с налтрексоном при лечении лиц с пристрастием к кокаину, но без пристрастия к опиоидам. Применение такого сочетания препаратов приводит к стимуляции только κ-рецепторов (опиоидные μ-рецепторы не стимулируются) и способно снижать компульсивный прием кокаина у животных без формирования пристрастия к опиоидам.

Никотин

Насколько распространено курение в клинической практике психиатра? Некоторые специалисты считают, что больше половины всех сигарет выкуривают люди с сопутствующими психическими расстройствами и что курение — самое распространенное коморбидное расстройство среди пациентов с серьезной психической патологией. По имеющимся оценкам, около 20% представителей общей популяции США курят, около 30% пациентов, регулярно посещающих врачей общей практики, курят, а в психиатрической практике курит 40–50% пациентов, из них 60–85% — это пациенты с СДВГ, шизофренией

или биполярным расстройством. К сожалению, в ходе сбора анамнеза психиатры зачастую не интересуются имеющим место курением, при этом соответствующий дополнительный диагноз формально не устанавливается. Лишь около 10% курильщиков сообщили, что психиатры или другие врачи предлагали им лечение.

Никотин действует непосредственно на никотиновые холинергические рецепторы в нейронных контурах системы вознаграждения (см. рис. 14.7). Холинергические нейроны и нейромедиатор ацетилхолин рассматривались в главе 13 (см. рис. 13.17–13.24). Никотиновые рецепторы представлены на рис. 13.20–13.22. В головном мозге присутствуют два основных подтипа никотиновых рецепторов: $\alpha_4\beta_2$ и α_7 (обсуждались в главе 13 и проиллюстрированы на рис. 13.20). С пристрастием связывают действия никотина в вентральной области покрышки: воздействие на постсинаптические никотиновые $\alpha_4\beta_2$-рецепторы дофаминовых нейронов, стимулирующее высвобождение дофамина в прилежащем ядре, а также воздействие на пресинаптические никотиновые α_7-рецепторы глутаматных нейронов, стимулирующее высвобождение глутамата, что в свою очередь стимулирует высвобождение дофамина в прилежащем ядре (рис. 14.9). Стимуляция высвобождения глутамата за счет воздействия на пресинаптические никотиновые α_7-рецепторы глутаматных нейронов обсуждалась в главе 13 и была проиллюстрирована на рис. 13.20. Никотин, по-видимому, также десенсибилизирует постсинаптические $\alpha_4\beta_2$-рецепторы, расположенные на ГАМКергических вставочных нейронах вентральной области покрышки (см. рис. 14.9); такое действие тоже приводит к высвобождению дофамина в прилежащем ядре за счет дезингибирования мезолимбических дофаминергических нейронов. Действие никотина на постсинаптические никотиновые α_7-рецепторы префронтальной коры может быть связано с его прокогнитивными и активирующими свойствами, но не с развитием пристрастия.

Никотиновые $\alpha_4\beta_2$-рецепторы адаптируются к хронической повторяющейся доставке никотина в пульсирующем режиме, что приводит к развитию пристрастия (рис. 14.10). Изначально неактивные никотиновые рецепторы открываются в случае доставки никотина, что в свою очередь приводит к высвобождению дофамина, удовольствию и положительному подкреплению (вознаграждение) (рис. 14.10, А). К тому моменту, когда сигарета выкурена, эти рецепторы оказываются десенсибилизированы и временно не функционируют, то есть не реагируют ни на ацетилхолин, ни на никотин (см. рис. 14.10, А). Для того чтобы получить какое-либо вознаграждение в дальнейшем, следует прекратить курение в этот момент. Сколько же времени нужно для десенсибилизации никотиновых рецепторов? Для этого необходимо ровно столько времени, за которое полностью выкуривается стандартная сигарета. Вероятно, стандартная длина сигарет была выбрана не случайно: укорочение не позволило бы достичь максимума удовольствия, а удлинение было бы пустой тратой табака, поскольку все рецепторы были бы уже десенсибилизированы (см. рис. 14.10, А).

Проблема курильщика заключается в том, что при восстановлении у рецепторов состояния покоя, усиливается тяга и возникают реакции отмены вследствие недостаточного высвобождения дофамина (см. рис. 14.10, А). Как долго длится процесс восстановления чувствительности (ресенсибилизация) никотиновых рецепторов? Продолжительность данного процесса примерно соответствует продолжительности периода между выкуриваемыми сигаретами. Курильщик, выкуривающий одну пачку сигарет в день, в среднем бодрствует 16 ч и тратит на курение примерно 45 мин в день. Вероятно, это объясняет, почему в пачке именно 20 сигарет — данного количества сигарет достаточно для того, чтобы сохранять никотиновые рецепторы курильщика десенсибилизированными на протяжении всего дня.

Возникшая вследствие десенсибилизации неработоспособность никотиновых рецепторов вынуждает нейроны восполнять недостаток функционирующих рецепторов путем увеличения их количества (рис. 14.10, Б). Однако это бесполезно, поскольку все эти рецепторы будут десенсибилизированы никотином при выкуривании следующей сигареты (рис. 14.10, В). На самом деле такое увеличение количества рецепторов приносит лишь вред, поскольку с увеличением количества рецепторов с нормальной чувствительностью, усиливается тяга (см. рис. 14.10, В).

Если рассматривать рецепторные механизмы, связанные с курением, основная цель последнего состоит в десенсибилизации всех никотиновых $\alpha_4\beta_2$-рецепторов — изначально для достижения максимально возможного высвобождения дофамина, однако в дальнейшем для устранения тяги. Результаты ПЭТ, выполняемой с целью исследования никотиновых $\alpha_4\beta_2$-рецепторов у курящих лиц, подтвердили, что при выкуривании сигареты никотиновые рецепторы подвергаются воздействию ровно того количества никотина (и на про-

Механизм действия никотина

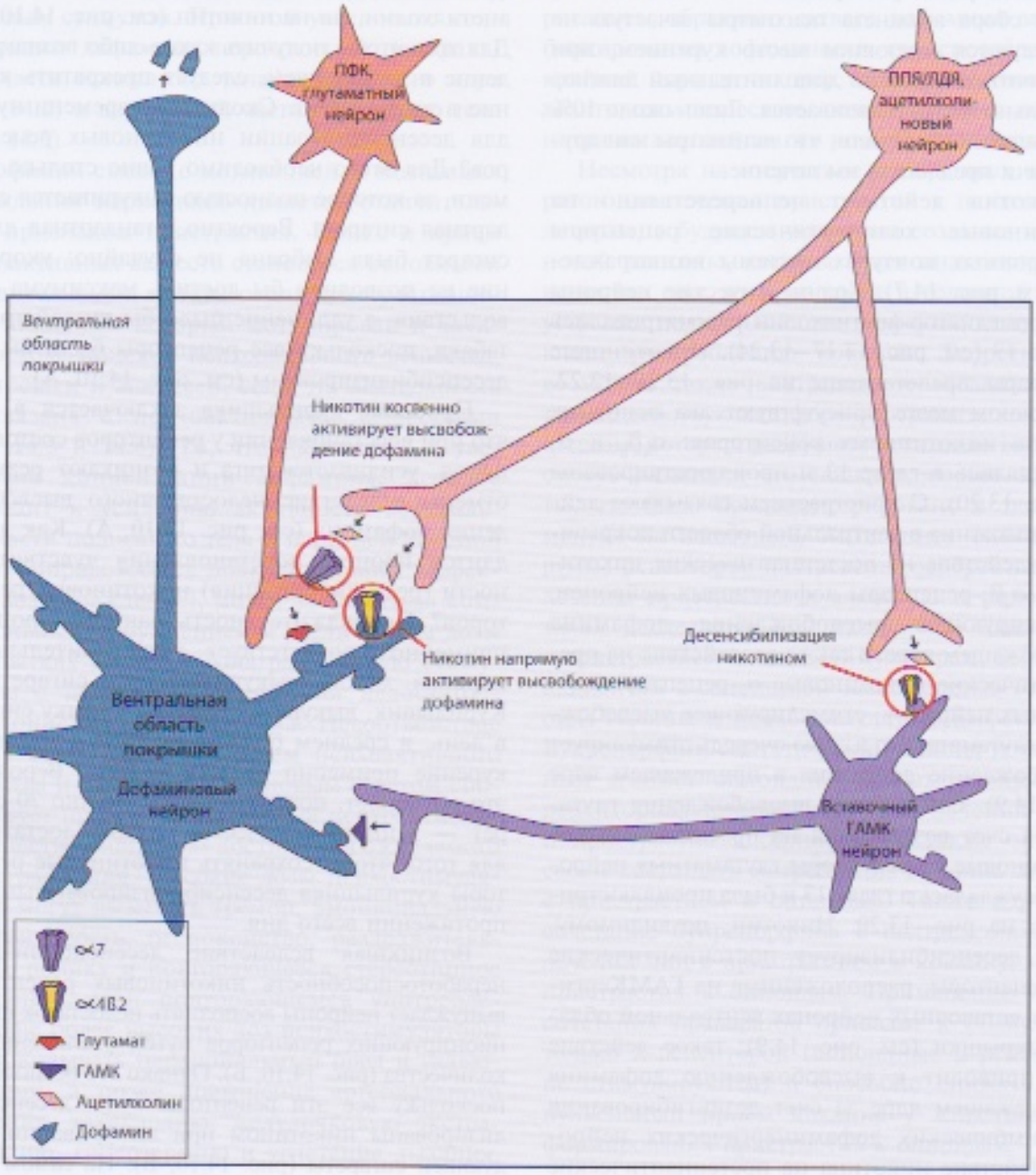


Рис. 14.9. Действие никотина. Никотин напрямую стимулирует высвобождение дофамина в прилежащем ядре за счет связывания с постсинаптическими никотиновыми $\alpha_4\beta_2$-рецепторами, расположенными на дофаминовых нейронах в вентральной области покрышки. Никотин также связывается с пресинаптическими никотиновыми α_7-рецепторами, расположенными на глутаматных нейронах в вентральной области покрышки, что также приводит к высвобождению дофамина в прилежащем ядре. Никотин, по-видимому, также десенсибилизирует постсинаптические $\alpha_4\beta_2$-рецепторы, расположенные на ГАМКергических вставочных нейронах вентральной области покрышки; ослабление ГАМКергической нейротрансмиссии дезингибирует мезолимбические дофаминовые нейроны и представляет собой третий механизм усиления высвобождения дофамина в прилежащем ядре. ПФК — префронтальная кора; ППЯ/ЛДЯ — педункулопонтинное ядро покрышки и латеродорсальное ядро покрышки. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

тяжении ровно того времени), которое достаточно для устранения тяги. Тяга, по-видимому, возникает с началом восстановления чувствительности (ресенсибилизации) никотиновых рецепторов. Следовательно, тяга — это негативное последствия восстановления чувствительности никотиновых рецепторов. Однако ресенсибилизация никотиновых рецепторов имеет и положительное значение для курильщика, поскольку восстановившие свою чувствительность рецепторы снова способ-

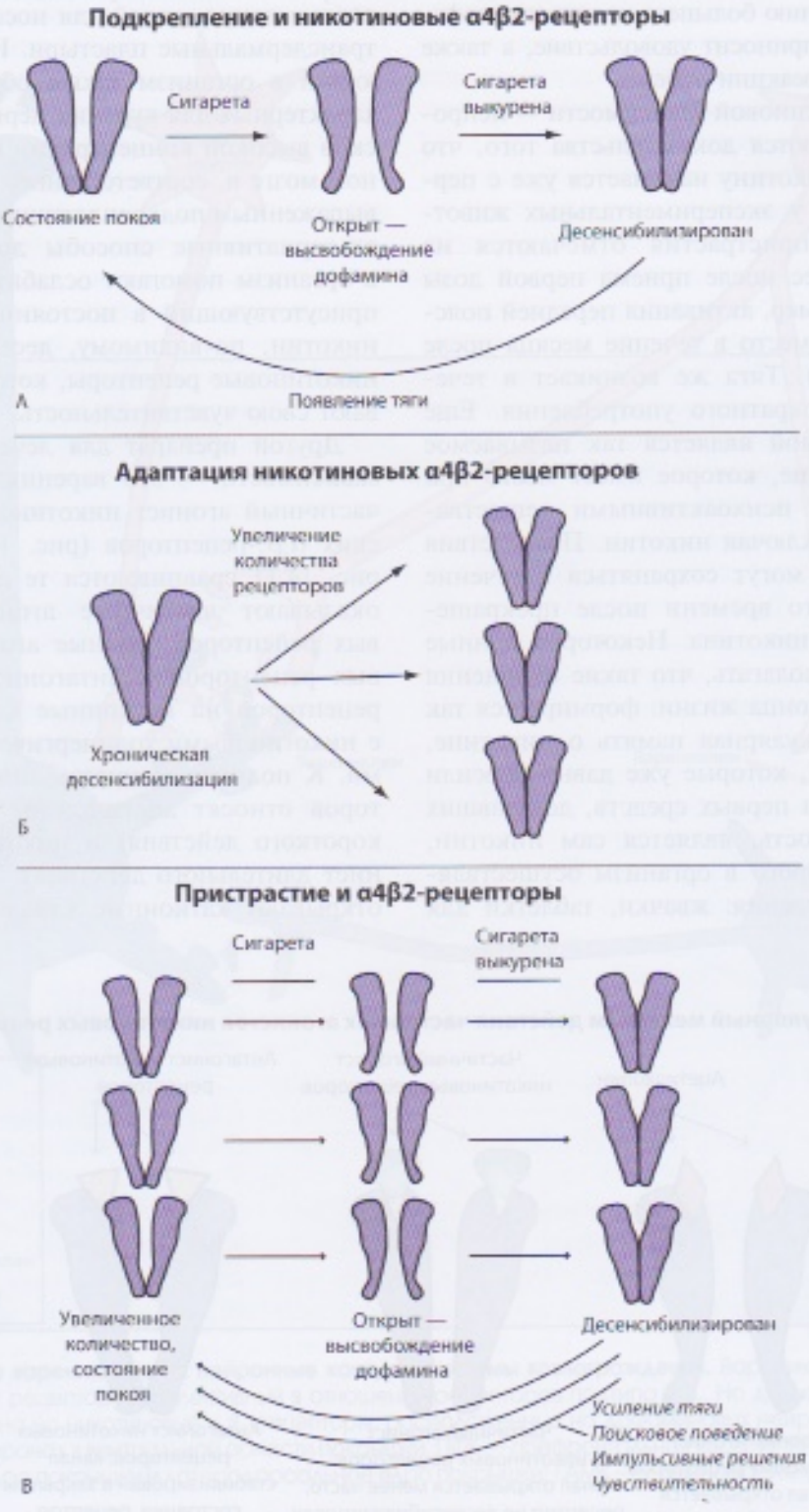


Рис. 14.10. Подкрепление и никотиновые $\alpha_4\beta_2$-рецепторы. (А) В состоянии покоя никотиновые $\alpha_4\beta_2$-рецепторы закрыты (слева). Поступление в организм никотина (например, при курении сигареты) открывает рецепторы, что в свою очередь приводит к высвобождению дофамина (посередине). Длительная стимуляция этих рецепторов приводит к их десенсибилизации, то есть рецепторы временно не могут реагировать ни на никотин, ни на ацетилхолин; данное состояние развивается в течение того промежутка времени, который необходим для выкуривания одной сигареты (справа). Когда рецепторы восстанавливают свою чувствительность, развивается тяга и возникают реакции отмены вследствие недостаточного высвобождения дофамина. (Б) Вследствие хронической десенсибилизации $\alpha_4\beta_2$-рецепторов компенсаторно увеличивается их количество (так называемая up-регуляция). (В) Однако в случае продолжения курения повторное поступление в организм никотина продолжает приводить к десенсибилизации всех этих $\alpha_4\beta_2$-рецепторов и увеличение их количества не приносит ничего хорошего. Фактически увеличение количества рецепторов лишь усиливает тягу, поскольку восстанавливающих свою чувствительность рецепторов оказывается еще больше

ны к высвобождению большего количества дофамина, что снова приносит удовольствие, а также подавляет тягу и реакции отмены.

Лечение никотиновой зависимости — непростая задача. Имеются доказательства того, что пристрастие к никотину начинается уже с первой сигареты — у экспериментальных животных признаки пристрастия отмечаются на протяжении 1 мес после приема первой дозы никотина (например, активация передней поясной коры имеет место в течение месяца после единичной дозы). Тяга же возникает в течение 1 мес многократного употребления. Еще большей проблемой является так называемое бесовское научение, которое имеет место при злоупотреблении психоактивными веществами всех видов, включая никотин. Последствия такого научения могут сохраняться в течение очень длительного времени после прекращения воздействия никотина. Некоторые данные дают основание полагать, что такие изменения сохраняются до конца жизни: формируется так называемая молекулярная память о никотине, даже у тех людей, которые уже давно бросили курить. Одним из первых средств, доказавших свою эффективность, является сам никотин, поступление которого в организм осуществляется не путем курения: жвачки, таблетки для рассасывания, спрей для носа, ингаляторы или трансдермальные пластыри. Никотин, поступающий в организм таким образом, не создает характерных для курения периодических всплесков высокой концентрации никотина в головном мозге и, соответственно, не обладает таким выраженным подкрепляющим действием. Такие альтернативные способы доставки никотина в организм помогают ослабить тягу, поскольку присутствующий в постоянной концентрации никотин, по-видимому, десенсибилизирует те никотиновые рецепторы, которые восстанавливают свою чувствительность.

Другой препарат для лечения никотиновой зависимости — это варениклин, селективный частичный агонист никотиновых холинергических $\alpha_4\beta_2$-рецепторов (рис. 14.11 и 14.12). На рис. 14.11 сравниваются те действия, которые оказывают частичные агонисты никотиновых рецепторов, полные агонисты никотиновых рецепторов и антагонисты никотиновых рецепторов на катионные каналы, связанные с никотиновыми холинергическими рецепторами. К полным агонистам никотиновых рецепторов относят ацетилхолин (полный агонист короткого действия) и никотин (полный агонист длительного действия). Полные агонисты открывают катионные каналы полностью и с

Рис. 14.11. Молекулярный механизм действия частичных агонистов никотиновых рецепторов. Полные агонисты $\alpha_4\beta_2$-рецепторов, такие как ацетилхолин и никотин, приводят к открытию катионных каналов с высокой частотой (слева). В отличие от них, антагонисты $\alpha_4\beta_2$-рецепторов стабилизируют катионный канал в закрытом состоянии и не десенсибилизируют рецепторы (справа). Частичные агонисты никотиновых рецепторов стабилизируют катионные каналы в промежуточном состоянии, то есть они открываются не так часто, как при действии полных агонистов, но чаще, чем при действии антагонистов (посередине)

Действие варениклина на нейронные контуры системы вознаграждения

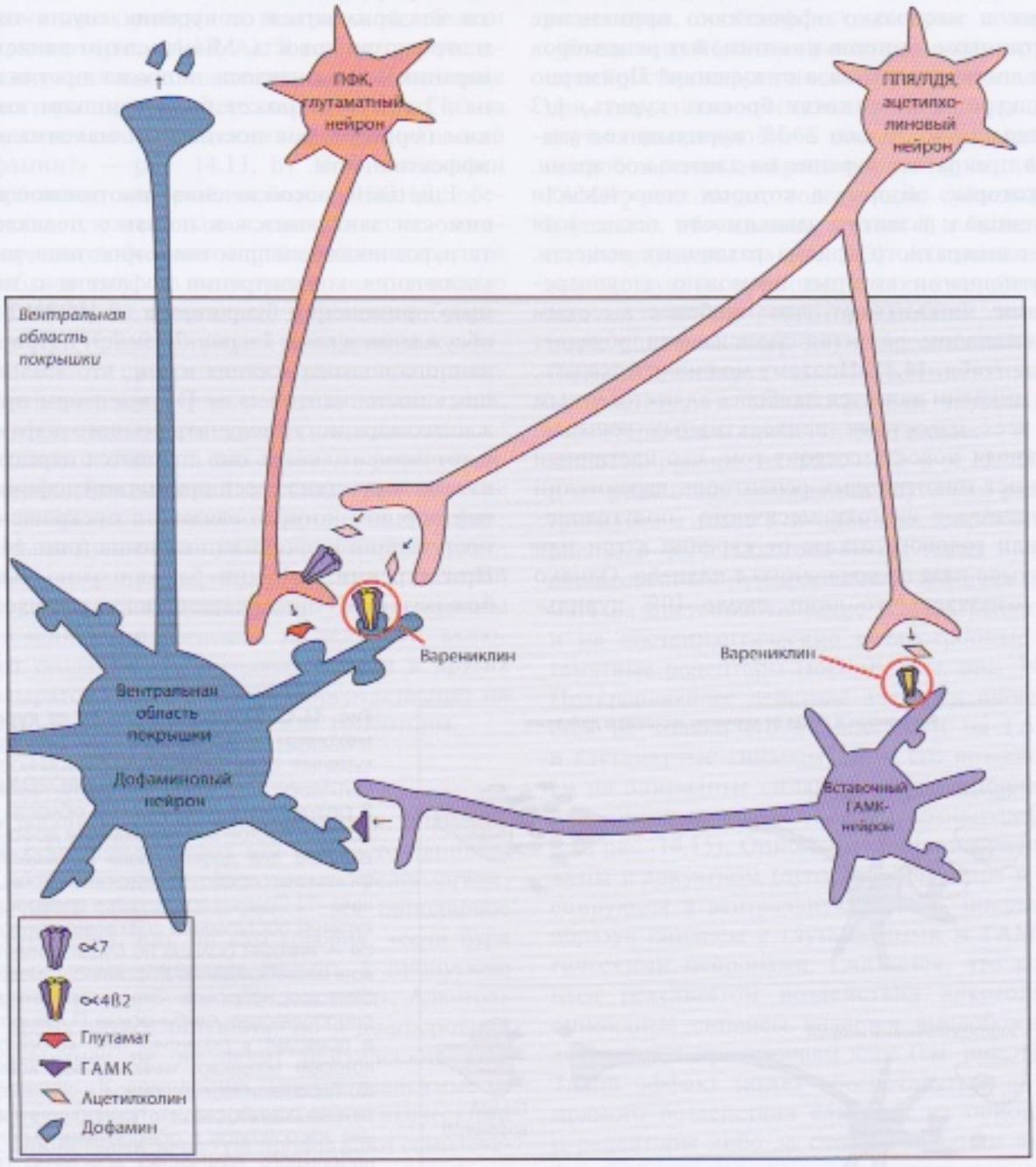


Рис. 14.12. Действие варениклина на нейронные контуры системы вознаграждения. Варениклин — это частичный агонист никотиновых рецепторов, селективный в отношении рецепторов подтипа $\alpha_4\beta_2$. На данном рисунке показано действие варениклина на никотиновые $\alpha_4\beta_2$-рецепторы, расположенные на дофаминовых нейронах и на вставочных ГАМКергических нейронах в вентральной области покрышки. ПФК — префронтальная кора; ПГПЯ/ЛДЯ — педункулопонтинное ядро покрышки и латеродорсальное ядро покрышки; ГАМК — γ-аминомасляная кислота

высокой частотой (рис. 14.11, слева). В отличие от них, антагонисты никотиновых рецепторов стабилизируют катионный канал в закрытом состоянии, но не десенсибилизируют рецепторы (рис. 14.11, справа). Частичные агонисты никотиновых рецепторов стабилизируют никотиновые рецепторы в промежуточном состоянии, то есть рецепторы не десенсибилизированы, а катионные каналы открываются не так часто, как при действии полных агонистов, но чаще, чем при действии антагонистов (рис. 14.11, посередине).

Насколько сильное пристрастие вызывает табак и насколько эффективно применение частичных агонистов никотиновых рецепторов для достижения отказа от курения? Примерно 2/3 курильщиков хотят бросить курить, 1/3 пыталась, но только 2–3% курильщиков удается прекратить курение на длительное время. Некоторые обзоры, в которых сопоставляли потенциал развития зависимости после хотя бы однократного приема различных веществ, в отношении которых возможно злоупотребление, показывают, что наиболее высоким потенциалом развития зависимости обладает табак (табл. 14.3). Поэтому можно утверждать, что никотин является наиболее аддиктогенным из всех известных психоактивных веществ. Хорошая новость состоит том, что частичный агонист никотиновых рецепторов варениклин увеличивает частоту месячного, полугодового или годового отказа от курения в три или в четыре раза по сравнению с плацебо. Однако это означает, что лишь около 10% курильщиков, принимающих варениклин, продолжают воздерживаться от курения спустя год — и это плохая новость. Многим этим пациентам варениклин назначался лишь на протяжении на 12 нед, что может быть слишком коротким периодом для достижения максимальной эффективности.

Еще один способ лечения никотиновой зависимости заключается в попытке подавления тяги, возникающей при отмене никотина, за счет увеличения концентрации дофамина с помощью применения бупропиона — ИОЗНД (см. обсуждение в главе 7 и рис. 7.35–7.37). Принцип данного подхода состоит в том, что «голодающие» постсинаптические D_2-рецепторы прилежащего ядра могут получить немного дофамина в тот момент, когда они пытаются отреагировать на отсутствие своей привычной дофаминовой порции, которое связано с прекращением поступления в организм никотина (рис. 14.13). При курении дофамин благополучно высвобождается в прилежащем ядре вследствие

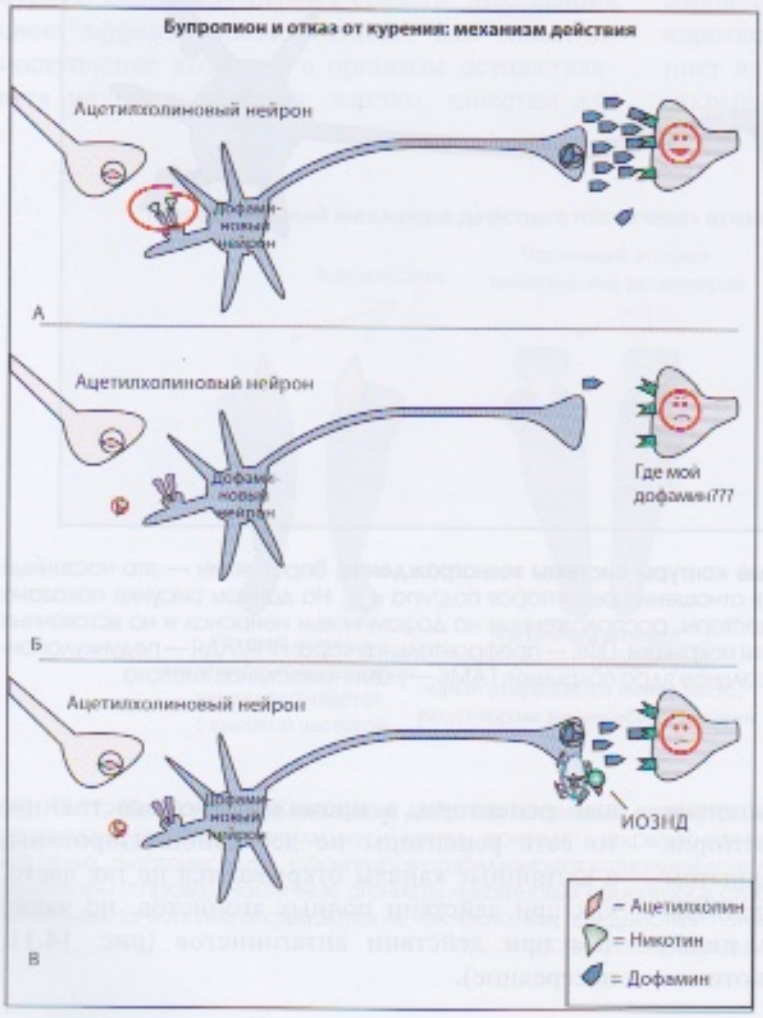


Рис. 14.13. Бупропион и отказ от курения: механизм действия. (А) При регулярном курении обеспечивается постоянное поступление никотина (обведено кружком). В результате в лимбической области происходит частое высвобождение дофамина, которое для дофаминовых D_2-рецепторов (показаны справа) является вознаграждающим. (Б) Однако при попытке прекращения курения поступление дофамина прекратится — никотин больше не будет стимулировать высвобождение дофамина из мезолимбических нейронов. Это «огорчает» постсинаптические лимбические D_2-рецепторы и приводит к развитию тяги, которую некоторые называют «никотиновой ломкой». (В) Терапевтический подход к ослаблению тяги на ранних стадиях прекращения курения заключается в обеспечении доставки небольшого количества дофамина путем блокирования его обратного захвата на окончаниях нейронов с помощью бупропиона. Действие бупропиона не настолько же мощное, как действие никотина. Однако данный препарат смягчает реакции отмены и делает абстиненцию более терпимой

воздействия никотина на $\alpha_4\beta_2$-рецепторы дофаминовых нейронов вентральной области покрышки (рис. 14.13, А). В случае прекращения курения постсинаптические дофаминовые рецепторы прилежащего ядра голодают из-за отсутствия высвобождения дофамина («Где мой дофамин?» — рис. 14.13, Б). При назначении бупропиона, который является ИОЗНД, обеспечивается небольшая синаптическая концентрация дофамина в прилежащем ядре, что ослабляет тягу, но не устраняет ее полностью (рис. 14.13, В). Насколько эффективен бупропион при применении для прекращения курения? Частота прекращения курения при приеме бупропиона примерно в 2 раза меньше той, что отмечается при приеме варениклина — частичного агониста никотиновых рецепторов. Частота прекращения курения при приеме никотина, доставляемого в организм альтернативными путями (например, с помощью трансдермальных пластырей), сравнима с таковой при применении бупропиона. Новые подходы к лечению никотиновой зависимости включают создание никотиновых вакцин и других препаратов, действующих непосредственно на никотиновые холинергические рецепторы.

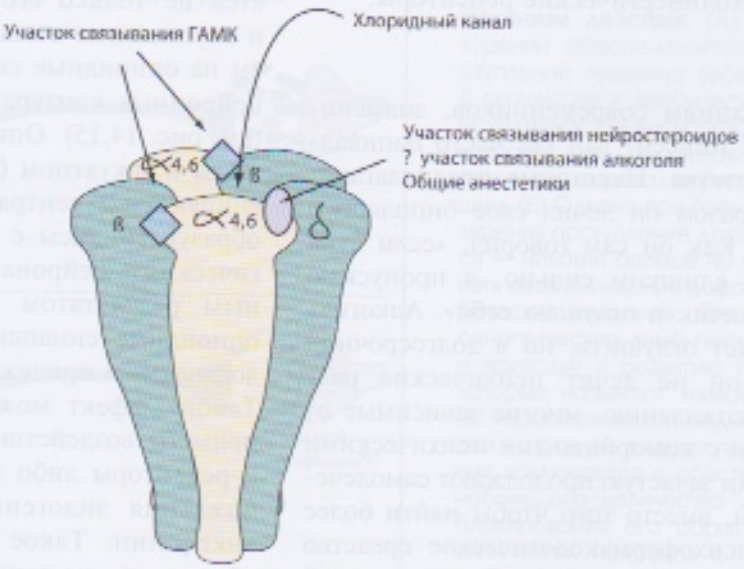
Алкоголь

По воспоминаниям современников, знаменитый художник Винсент ван Гог часто напивался до беспамятства. Некоторые предполагают, что таким образом он лечил свое биполярное расстройство. Как он сам говорил, «если буря в душе ревет слишком сильно, я пропускаю лишний стаканчик и оглушаю себя». Алкоголь на время может оглушить, но в долгосрочной перспективе он не лечит психические расстройства. К сожалению, многие зависимые от алкоголя люди с коморбидными психическими расстройствами зачастую продолжают самолечение алкоголем, вместо того чтобы найти более подходящее психофармакологическое средство для лечения своего состояния. Помимо частой коморбидности с психическими расстройствами, около 85% зависимых от алкоголя лиц также курят.

Если очень упростить, механизм действия алкоголя состоит в усилении торможения, опосредованного ГАМК-синапсами, и ослаблении возбуждения, опосредованного глутаматными синапсами. Действие алкоголя на ГАМК-синапсы приводит к усилению высвобождения ГАМК, что обеспечивается за счет блокирования пресинаптических $ГАМК_B$-рецепторов, а также за счет стимуляции постсинаптических $ГАМК_A$-рецепторов, особенно тех, которые содержат субъединицу δ (данные рецепторы модулируются нейростероидами, но не бензодиазепинами), при этом такая стимуляция может осуществляться напрямую либо посредством усиления высвобождения нейростероидов (рис. 14.14). $ГАМК_A$-рецепторы, содержащие субъединицу δ (дельта), обсуждались в главе 9 и были проиллюстрированы на рис. 9.21. Алкоголь также воздействует на пресинаптические метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR, metabotropic glutamate receptors) и пресинаптические ПЗКК, ингибируя высвобождение глутамата (рис. 14.15). Метаботропные глутаматные рецепторы были представлены в главе 4 и проиллюстрированы на рис. 4.22 и 4.23. ПЗКК и их роль в высвобождении глутамата рассматривались в главе 3 и проиллюстрированы на рис. 3.22–3.24. Алкоголь может также прямым или косвенным путем ослаблять действие глутамата на постсинаптические NMDA-рецепторы и на постсинаптические метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) (см. рис. 14.15). Подкрепляющее действие алкоголя опосредуется не только его воздействием на ГАМК- и глутаматные синапсы, но и его воздействием на опиоидные синапсы в мезолимбических нейронных контурах системы вознаграждения (см. рис. 14.15). Опиоидные нейроны расположены в аркуатном (дугообразном) ядре и проецируются в вентральную область покрышки, образуя синапсы с глутаматными и ГАМКергическими нейронами. Считается, что конечным результатом воздействия алкоголя на опиоидные синапсы является высвобождение дофамина в прилежащем ядре (см. рис. 14.15). Такой эффект может обеспечиваться за счет прямого воздействия алкоголя на опиоидные μ-рецепторы либо за счет стимуляции высвобождения эндогенных опиоидов, таких как энкефалин. Такое действие алкоголя делает обоснованным применение налтрексона, который блокирует опиоидные μ-рецепторы, будучи их антагонистом (рис. 14.16). На рис. 14.7 представлены также расположенные в глутаматных и ГАМК-синапсах пресинаптические каннабиноидные рецепторы, на которые алкоголь тоже может оказывать воздействие. Антагонист каннабиноидных рецепторов римонабант блокирует CB_1-рецепторы и может снижать количество потребляемого алкоголя, а также уменьшает тягу к алкоголю у зависимых от него экспериментальных животных.

Участки связывания седативных снотворных препаратов

А Бензодиазепиновые рецепторы: α1, α2, α3, α5 Подтипы



Б Бензодиазепиновые рецепторы: подтипы (α_4, α_6)

Рис. 14.14. Участки связывания седативных снотворных препаратов. (А) На $ГАМК_A$-рецепторы действуют как бензодиазепины, так и барбитураты, однако эти препараты связываются с разными молекулярными участками данных рецепторов. Бензодиазепины воздействуют не на все $ГАМК_A$-рецепторы, они селективно связываются с рецепторами подтипов α_1, α_2, α_3 и α_5, которые также содержат субъединицы γ (гамма), но не содержат субъединиц δ (дельта). (Б) Общие анестетики, алкоголь и нейростероиды связываются с другими подтипами $ГАМК_A$-рецепторов, в частности с рецепторами, содержащими субъединицы δ. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

Действие алкоголя в вентральной области покрышки

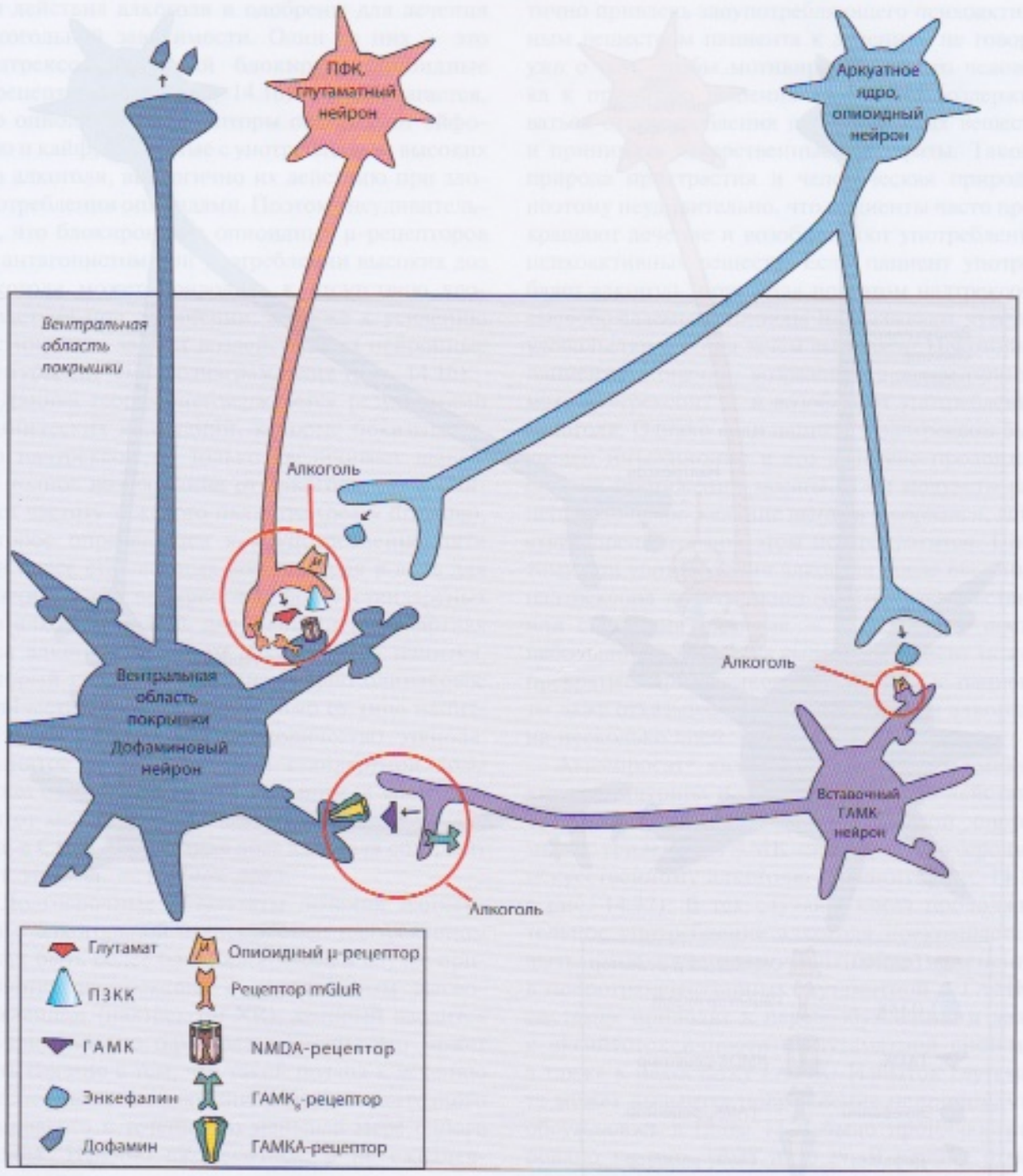


Рис. 14.15. Действие алкоголя в вентральной области покрышки. Опиоидные нейроны в вентральной области покрышки образуют синаптические соединения со вставочными ГАМКергическими нейронами и пресинаптическими окончаниями глутаматных нейронов. Ингибирующее действие опиоидов на опиоидные μ-рецепторы в этом участке приводит к дезингибированию высвобождения дофамина в прилежащем ядре. Алкоголь может воздействовать на μ-рецепторы непосредственно либо стимулирует высвобождение эндогенных опиоидов, таких как энкефалин. Алкоголь также воздействует на пресинаптические метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) и пресинаптические потенциал-зависимые кальциевые каналы (ПЗКК), что приводит к ингибированию высвобождения глутамата. И наконец алкоголь усиливает высвобождение γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) за счет блокирования пресинаптических ГАМК$_B$-рецепторов, а также за счет прямого или косвенного воздействия на ГАМК$_A$-рецепторы

Действие налтрексона в вентральной области покрышки: ослабление подкрепляющих эффектов, связанных с употреблением алкоголя

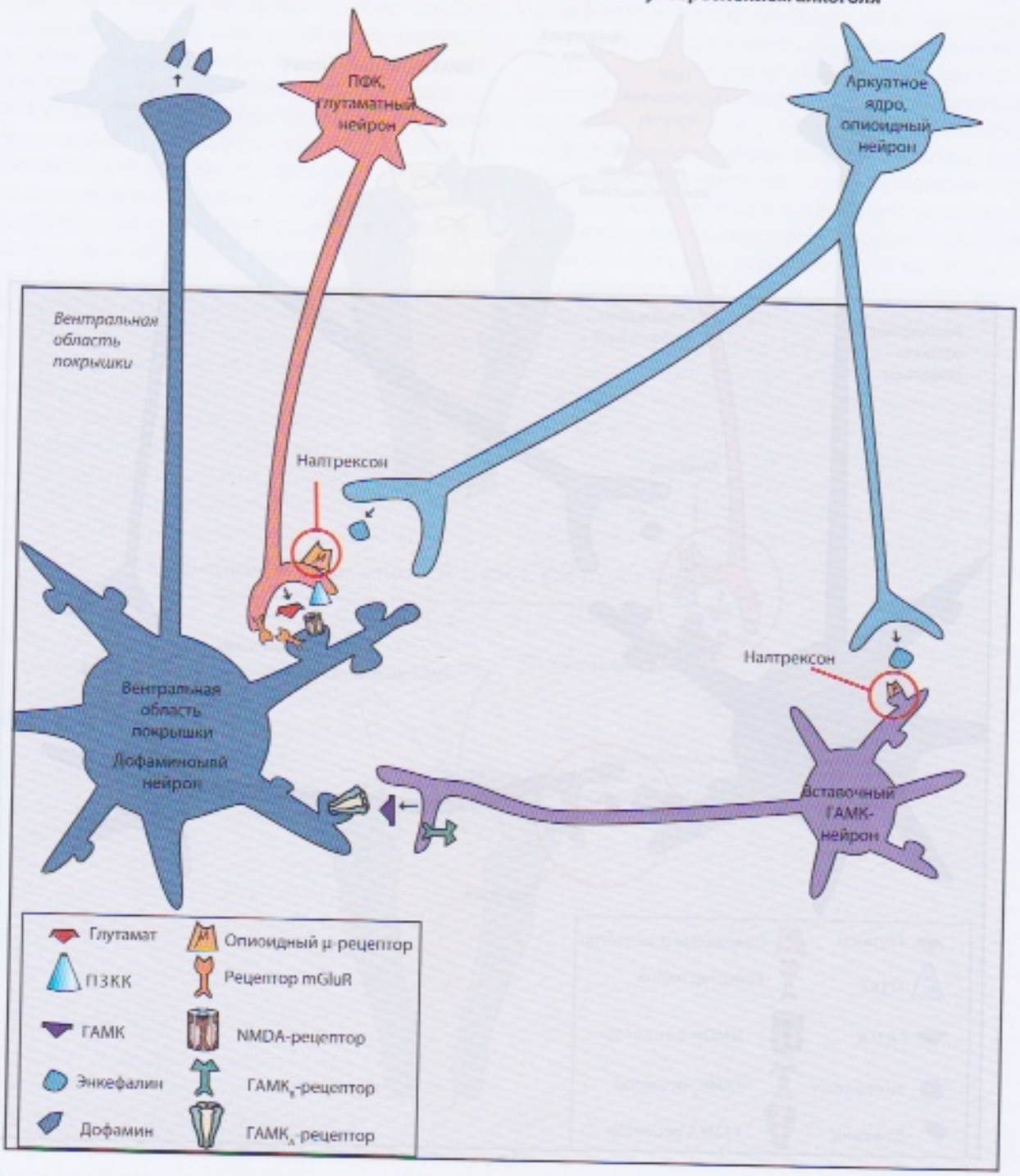


Рис. 14.16. Действие налтрексона в вентральной области покрышки. Опиоидные нейроны образуют в вентральной области покрышки синаптические соединения с ГАМКергическими вставочными нейронами, а также с пресинаптическими окончаниями глутаматных нейронов. Алкоголь воздействует непосредственно на μ-рецепторы либо стимулирует высвобождение эндогенных опиоидов, таких как энкефалин, — в любом случае результатом является усиление высвобождения дофамина в прилежащем ядре. Налтрексон, являясь антагонистом опиоидных μ-рецепторов, блокирует опосредованные этими рецепторами субъективно приятные эффекты, связанные с употреблением алкоголя. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

Существует несколько лекарственных препаратов, которые нарушают известные механизмы действия алкоголя и одобрены для лечения алкогольной зависимости. Один из них — это налтрексон, который блокирует опиоидные μ-рецепторы (см. рис. 14.16). Предполагается, что опиоидные μ-рецепторы опосредуют эйфорию и кайф, связанные с употреблением высоких доз алкоголя, аналогично их действию при злоупотреблении опиоидами. Поэтому неудивительно, что блокирование опиоидных μ-рецепторов их антагонистом при употреблении высоких доз алкоголя может приводить к отсутствию удовольствия при опьянении, а также к усилению абстиненции за счет воздействия на нейронные контуры системы вознаграждения (рис. 14.16).

Данная теория подтверждается результатами клинических испытаний, которые показывают, что налтрексон не только увеличивает шансы на полное воздержание от алкоголя, но и снижает частоту тяжелого пьянства (heavy drinking), которое определяется как употребление пяти или более стандартных доз алкоголя в день для мужчин, либо четырех или более стандартных доз алкоголя в день для женщин (стандартная доза алкоголя — объем алкогольного напитка, который содержит приблизительно одинаковое количество этанола, независимо от типа напитка; в различных странах количество этанола, принятое для определения стандартной дозы может быть бóльшим или меньшим, в зависимости от местных привычек и расфасовки напитков; в США стандартная доза алкоголя содержит 14 г этанола. — *Примеч. ред.*).

Долгосрочные результаты лечения пациентов с алкогольной зависимостью налтрексоном могут быть более благоприятными в случае применения налтрексона с замедленным высвобождением (налтрексон XR), который вводится внутримышечно один раз в месяц. Это может быть связано с тем, что такой подход к лечению обеспечивает соблюдение медикаментозного комплаенса в течение по меньшей мере одного месяца. Именно ежемесячное, а не ежедневное введение лекарственного препарата может оказаться предпочтительным, когда речь идет о воздействии на нейронные контуры системы вознаграждения у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами. Как уже говорилось выше в данной главе, лица, пристрастившиеся к тому или иному психоактивному веществу, утрачивают способность принимать рациональные решения — они реагируют незамедлительно и импульсивно, следуя желанию поиска психоактивного вещества, и при этом упорно отрицают дезадаптивный характер своих компульсивных решений. Довольно проблематично привлечь злоупотребляющего психоактивным веществом пациента к лечению, не говоря уже о том, чтобы мотивировать такого человека к принятию решения ежедневно воздерживаться от употребления психоактивных веществ и принимать лекарственные препараты. Такова природа пристрастия и человеческая природа, поэтому неудивительно, что пациенты часто прекращают лечение и возобновляют употребление психоактивных веществ. Если пациент употребляет алкоголь, принимая при этом налтрексон, высвобождаемые опиоиды не вызывают чувства удовольствия. Тогда зачем выпивать? Некоторые пациенты, конечно, возразят — а зачем принимать налтрексон? — и возобновят употребление алкоголя. Однако если пациенту налтрексон был введен инъекционно и его действие продолжается на протяжении месяца, а он почувствовал непреодолимое желание выпить и сорвался, действие препарата при этом не прекратится. Поэтому при употреблении алкоголя после введения налтрексона не возникнет чувства удовольствия или состояния навеселе — в результате после небольшого количества выпитого пациент может прекратить прием алкоголя. Некоторые пациенты даже отказываются от употребления алкоголя на несколько дней.

Акампросат® является производным аминокислоты таурина и осуществляет свое действие за счет ингибирования глутаматной системы и усиления ГАМК-системы, что сродни искусственному алкоголю (сравните рис. 14.15 с рис. 14.17). В тех случаях, когда продолжительное употребление алкоголя прекращается, вызванные алкоголем адаптивные изменения в нейротрансмиттерных глутаматной и ГАМК-системах приводят к перевозбуждению и даже к эксайтотоксичности в глутаматной системе, а также к недостатку ГАМК. Избыток глутамата может вызывать повреждение нейронов, что обсуждалось в главе 13 и было проиллюстрировано на рис. 13.28 и 13.29. В период отмены алкоголя действие акампросата® смягчает чрезмерную активность глутамата и уменьшает дефицит ГАМК (см. рис. 14.17). Это происходит из-за непосредственного блокирования акампросатом® определенных глутаматных рецепторов, преимущественно метаботропных глутаматных рецепторов (если точнее, mGluR5 и, возможно, mGluR2). Так или иначе акампросат®, по-видимому, уменьшает высвобождение глутамата, связанное с отменой алкоголя (см. рис. 14.17). Если акампросат® и оказывает

Действие акампросата[P] в вентральной области покрышки: ослабление чрезмерного высвобождения глутамата приводит к смягчению реакций отмены

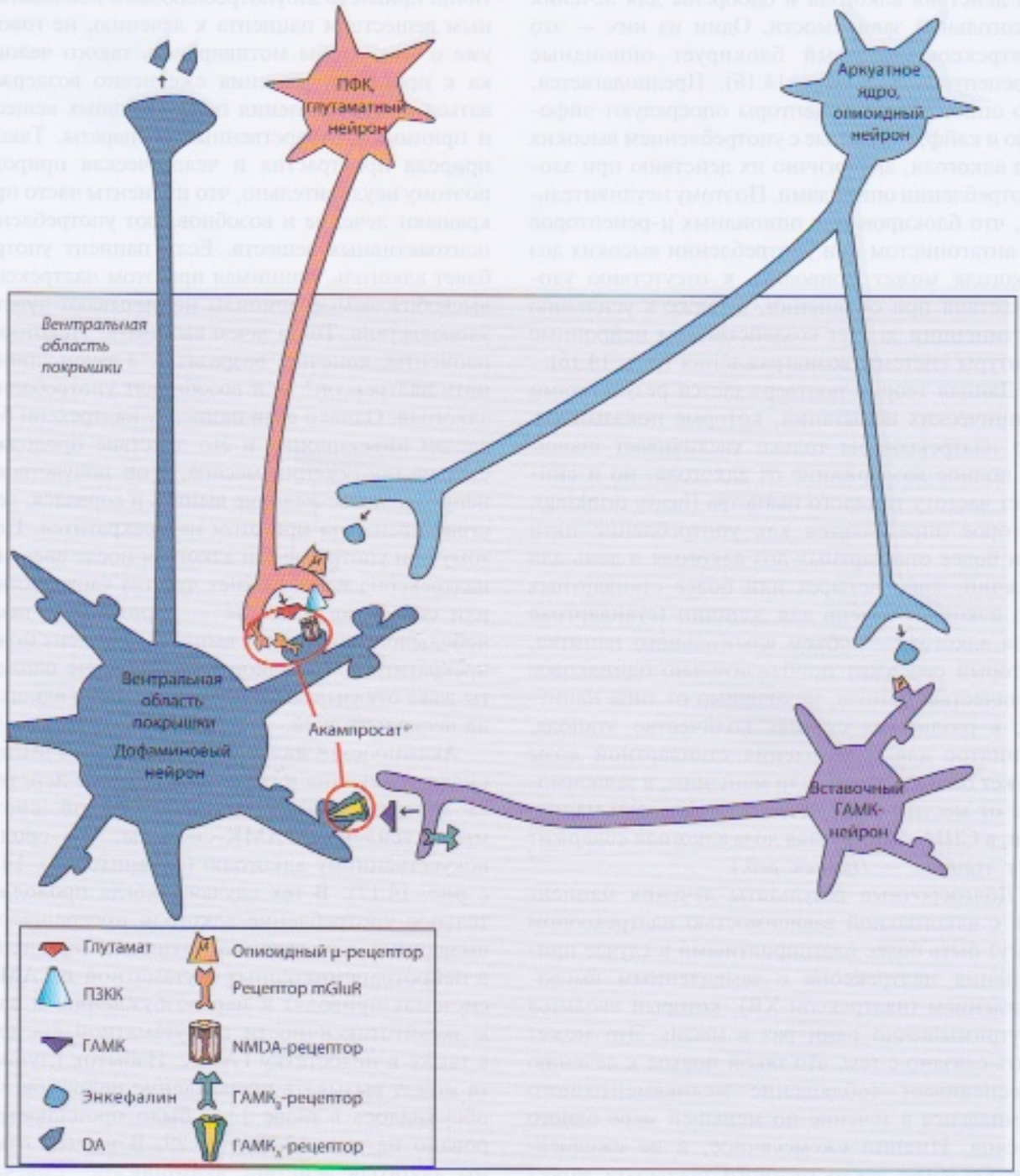


Рис. 14.17. Действие акампросата[P] в вентральной области покрышки. Акампросат[P] блокирует глутаматные рецепторы, в частности метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) и, предположительно, NMDA-рецепторы. Вызванные постоянным употреблением алкоголя адаптивные изменения в нейротрансмиттерных глутамат- и ГАМКергической системах, в случае прекращения приема алкоголя приводят к развитию состояния глутаматного перевозбуждения и к дефициту γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Блокирование глутаматных рецепторов акампросатом[P] позволяет смягчить проявления глутаматного перевозбуждения, развивающегося при прекращении употребления алкоголя. NMDA — N-метил-D-аспартат

какое-либо воздействие на NMDA-рецепторы, то лишь непрямое, аналогично его воздействию на ГАМКергическую нейротрансмиттерную систему — вероятно, обе эти группы действий акампросата® являются вторичными, последующими эффектами, которые связаны с изначальным воздействием акампросата® на метаботропные глутаматные рецепторы (см. рис. 14.17).

Дисульфирам — классический препарат для лечения алкогольной зависимости. Это необратимый ингибитор альдегиддегидрогеназы, действие которого приводит к накоплению токсической концентрации ацетальдегида при приеме алкоголя. В результате развивается аверсивная реакция, характеризующаяся гиперемией кожных покровов, тошнотой, рвотой и снижением артериального давления. Такой метод применяется в надежде на обусловливание у пациента отрицательной, а не положительной реакции на алкоголь. Вполне очевидно, что в случае применения данного препарата комплаенс оказывается большой проблемой, а аверсивные реакции порой могут быть опасны.

К экспериментальным препаратам, подающим некоторые надежды в лечении алкогольной зависимости, относят антиконвульсант топирамат (детальнее он будет рассмотрен ниже, в разделе об ожирении), антагонисты $5HT_3$-рецепторов (механизм их действия был рассмотрен в главе 7 и проиллюстрирован на рис. 7.46) и антагонисты каннабиноидных CB_1-рецепторов. Новые антагонисты опиоидных рецепторов, такие как налмефен (Селинкро®), находятся на последних стадиях клинических испытаний (на момент издания перевода данной книги на русский язык налмефен был зарегистрирован в странах Евросоюза и в Российской Федерации в качестве препарата, применяющегося для лечения алкогольной зависимости, в США налмефен не зарегистрирован. — *Примеч. ред.*). Очевидно, что лечение злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости требует комплексного подхода: психофармакологическое лечение более эффективно при сочетании со структурированными психотерапевтическими программами, такими как программа «12 шагов», однако данная тема выходит за рамки обсуждаемого в данном учебнике материала. Будем надеяться, что врачи научатся лучше использовать возможности тех методов лечения алкоголизма, которые доступны сегодня. Определяя в индивидуальном порядке выбор подходящих методов лечения этой разрушительной болезни, можно добиться гораздо лучших результатов, нежели в тех случаях, когда лечение вообще не проводится.

Седативные снотворные препараты

К группе седативных снотворных препаратов относят барбитураты и схожие с ними вещества: этхлорвинол®, этинамат®, хлоралгидрат и его производные, а также производные пиперидиндиона — глутетимид® и метиприлон®. Некоторые специалисты также относят к этой группе веществ алкоголь, бензодиазепины (обсуждались в главе 9) и Z-препараты (обсуждались в главе 11). Механизм действия седативных снотворных препаратов аналогичен механизму действия бензодиазепинов, который был описан в главе 9 и проиллюстрирован на рис. 9.23: эти препараты также являются позитивными аллостерическими модуляторами $ГАМК_A$-рецепторов. Действие седативных снотворных препаратов направлено на $ГАМК_A$-рецепторы, расположенные в нейронных контурах системы вознаграждения (см. рис. 14.7). Молекулярные механизмы действия всех седативных снотворных препаратов схожи между собой, однако бензодиазепины и барбитураты связываются с разными молекулярными участками лишь определенных подтипов $ГАМК_A$-рецепторов — речь идет лишь о тех $ГАМК_A$-рецепторах, которые содержат субъединицы α_1, α_2, α_3 или α_5 (см. рис. 14.14). Передозировка барбитуратами намного опаснее, чем передозировка бензодиазепинами. Кроме того, барбитураты значительно чаще вызывают зависимость и злоупотребление, а также могут приводить к гораздо более опасным реакциям отмены. По всей видимости, те молекулярные участки $ГАМК_A$-рецепторов, которые опосредуют фармакологическое действие барбитуратов, связаны с более высокой готовностью к десенсибилизации и с более опасными последствиями, нежели участки связывания с бензодиазепинами (см. рис. 14.14). Должно быть, участки связывания с барбитуратами опосредует более интенсивную эйфорию и более выраженное желаемое чувство умиротворения, нежели участки связывания с бензодиазепинами. Учитывая тот факт, что бензодиазепиновые препараты являются подходящей альтернативой барбитуратам, клиницисты могут минимизировать распространенность злоупотребления барбитуратами, снизив частоту их назначения или вообще отказавшись от их применения. В случае развития реакций отмены барбиту-

ратов следует вернуться к изначальной дозе, а затем медленно снижать ее под тщательным клиническим контролем.

Опиоды

Опиоиды действуют аналогично нейромедиаторам естественного происхождения (например, энкефалин), которые высвобождаются из нейронов, расположенных в аркуатном (дугообразном) ядре и проецирующихся в вентральную область покрышки и прилежащее ядро (рис. 14.18). Эндогенные опиоиды естественного происхождения воздействуют на множество подтипов рецепторов. Наиболее важными среди опиоидных рецепторов являются подтипы μ (мю), δ (дельта) и κ (каппа) (см. рис. 14.18). В головном мозге образуется множество эндогенных опиоидоподобных веществ, которые иногда называют собственным морфином головного мозга. Все эти вещества являются пептидами, производными белков — предшественников проопиомеланокортина (ПОМК), проэнкефалина и продинорфина (см. рис. 14.18). Часть этих белков — предшественников расщепляется, в результате чего образуются эндорфины, энкефалины или динорфины, которые накапливаются в опиоидных нейронах и, по всей видимости, при высвобождении опосредуют эндогенные опиоидоподобные эффекты, в том числе подкрепление и удовольствие, если речь идет о нейронных контурах системы вознаграждения (см. рис. 14.7).

Экзогенные опиоиды, представленные обезболивающими лекарственными препаратами (такими, как оксикодон, гидрокодон[P] и многими другими) или веществами, в отношении которых возможно злоупотребление (такими, как героин), также действуют в качестве агонистов опиоидных μ-, δ- и κ-рецепторов, особенно μ-рецепторов. В дозах, необходимых для обезболивания, а также в дозах, превышающих последние, опиоиды вызывают эйфорию, которая является основным подкрепляющим свойством опиоидов. Опиоиды также способны вызвать кратковременную, но очень интенсивную эйфорию (так называемый приход, rush), за которой следует чувство глубокого успокоения и которое может продолжаться до нескольких часов. Затем это состояние сменяется сонливостью («залипание»), перепадами настроения, затуманенностью сознания, апатией и замедлением движений. При передозировке эти же вещества подавляют дыхательную функцию и могут вызвать кому. Действие опиоидов при острой интоксикации можно обратить с помощью синтетических полных антагонистов опиоидных рецепторов — налоксона и налтрексона.

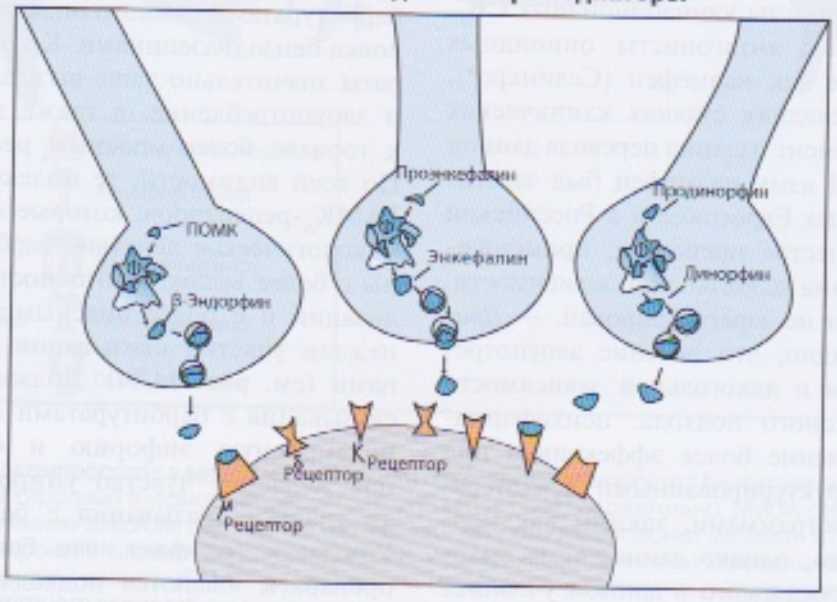


Рис. 14.18. Эндогенные опиоидные нейромедиаторы. Опиоиды осуществляют воздействие на целый ряд рецепторов, которые называются опиоидными. Наиболее важными являются рецепторы μ, δ и κ. Эндогенные опиоидоподобные вещества — это пептиды, являющиеся производными белков — предшественников проопиомеланокортина (ПОМК), проэнкефалина и продинорфина. Часть этих белков-предшественников расщепляется, в результате чего образуются эндорфины, энкефалины или динорфины, которые накапливаются в опиоидных нейронах и, по всей видимости, высвобождаются в ходе нейротрансмиссии, опосредуя подкрепление и удовольствие

При постоянном приеме опиоидов отмечается быстрый рост толерантности и формирование зависимости. Адаптация опиоидных рецепторов при постоянном приеме опиоидов происходит довольно быстро. Первым признаком данного явления является необходимость приема все более и более высоких доз опиоидов для уменьшения боли или достижения желаемой эйфории. С течением времени различие между дозой, необходимой для получения эйфории, и дозой, при которой развиваются характерные для передозировки токсические эффекты, становится совсем незначительным. Еще один признак развившейся зависимости и адаптации опиоидных рецепторов (снижение чувствительности рецепторов к действиям агониста) — это развитие синдрома отмены, который возникает в случае прекращения приема опиоидов после периода их продолжительного употребления. Применение антагонистов опиоидных рецепторов, таких как налоксон, может ускорить развитие синдрома отмены у зависимых от опиоидов лиц. Синдром отмены опиоидов характеризуется дисфорией, тягой к приему опиоида, раздражительностью и такими признаками чрезмерной активации вегетативной нервной системы, как тахикардия, тремор и потливость. Пилоэрекция («гусиная кожа») также часто является проявлением синдрома отмены опиоидов, особенно при одномоментном и полном прекращении их приема [так называемая «холодная индейка», «cold turkey» (сленговое название синдрома отмены опиоидов, происхождение которого связано с феноменом пилоэрекции, развивающейся при резком прекращении употребления этих веществ, что внешне напоминает кожу ощипанной охлажденной индейки. — *Примеч. ред.*)]. Субъективно это переживается настолько невыносимо, что злоупотребляющие опиоидами лица зачастую не останавливаются ни перед чем, чтобы получить очередную дозу и облегчить симптомы отмены. Таким образом, то вещество, которое принималось для достижения эйфории, становится средством для устранения симптомов отмены. Клонидин, агонист адренергических α_2-рецепторов, может уменьшать проявления чрезмерной активации вегетативной нервной системы при отмене опиоидов, что облегчает процесс детоксикации.

При отсутствии экзогенной стимуляции опиоидные рецепторы способны вернуться к своему нормальному состоянию. Однако отмена опиоидов может очень тяжело переносится. Процесс детоксикации может быть облегчен с помощью метадона[Р] — это тоже опиоид, который принимается перорально, а снижение дозы происходит постепенно. В случае приема более высокопотентных полных агонистов опиоидных рецепторов для заместительной терапии с постепенным снижением дозы может применяться доступная на сегодняшний день сублингвальная форма бупренорфина (частичный агонист опиоидных μ-рецепторов) в сочетании с налоксоном. Налоксон — это антагонист опиоидных рецепторов, который не абсорбируется при пероральном или сублингвальном приеме, но предотвращает внутривенное употребление. Инъекционное введение комбинации бупренорфина с налоксоном не только не приводит к развитию желаемого кайфа, но может даже ускорить развитие синдрома отмены. Проведение заместительной терапии агонистами опиоидных рецепторов оптимально в рамках структурированной программы поддерживающего лечения, которая включает выполняемые в случайном порядке скрининговые исследования мочи на наличие наркотиков, интенсивное психологическое и медицинское сопровождение, а также профессиональную реабилитацию. Назначение инъекционной формы налтрексона длительного действия может оказаться высокоэффективным при лечении тех пациентов, которые в состоянии прекратить прием опиоидов хотя бы на 7–10 дней. Такая мера позволяет избежать выраженных симптомов отмены, а также защищает от «жульничества» на протяжении как минимум одного месяца, не давая опиоидам возможности оказывать воздействие на μ-рецепторы, что позволит процессу детоксикации продолжаться, даже если пациент попробует употребить наркотик. Этот же лекарственный препарат в той же форме уже рассматривался ранее и одобрен для лечения злоупотребления алкоголем.

Не все злоупотребляющие опиоидами люди соответствуют распространенному стереотипу наркомана, который курит или вводит наркотики внутривенно, живет на улице и совершает правонарушения, чтобы обеспечить себя. В настоящее время серьезная проблема заключается в злоупотреблении опиоидами принимаемыми перорально, которые отпускаются по рецепту врача. Данная проблема затрагивает трудоустроенных взрослых лиц или учащихся, которые получают данные препараты по медицинским показаниям от врачей либо от наркодилеров, которые в свою очередь получают их от врачей или через Интернет.

Марихуана

Для того чтобы «быть обкуренным» необязательно курить! Действия марихуаны и содержащегося в ней активного вещества Δ9-тетрагидроканнабинола (ТГК) на нейронные контуры системы вознаграждения осуществляются посредством взаимодействия с каннабиноидными рецепторами, которые показаны на рис. 14.7. Каннабиноидные рецепторы — это участки, с которыми взаимодействуют эндогенные каннабиноиды, выполняющие роль медиаторов ретроградной нейротрансмиссии. Каннабис употребляется преимущественно путем курения, при этом каннабиноиды доставляются к каннабиноидным рецепторам головного мозга, что в свою очередь стимулирует высвобождение дофамина из мезолимбических нейронов системы вознаграждения (см. рис. 14.17). Известны 2 типа каннабиноидных рецепторов: CB_1 (расположены в головном мозге, связаны с G-белком, модулируют аденилатциклазу и ионные каналы) и CB_2 (преимущественно в клетках иммунной системы). CB_1-рецепторы могут опосредовать подкрепляющие свойства не только марихуаны, но и алкоголя и (в некоторой степени) других психоактивных веществ, включая определенные пищевые продукты. Анандамид — это один из эндогенных каннабиноидов и нейромедиатор, не являющийся ни моноамином, ни аминокислотой, ни пептидом. Анандамид — это липид, относящийся к группе этаноламидов жирных кислот. Анандамид обладает большинством фармакологических свойств тетрагидроканнабинола, но все же не всеми. Связываясь с каннабиноидными рецепторами в головном мозге, тетрагидроканнабинол имитирует действие анандамида. Отчасти антагонистическим по отношению к действию анандамида является действие римонабанта, селективного антагониста расположенных в головном мозге каннабиноидных CB_1-рецепторов.

При приеме обычно употребляемых доз марихуана вызывает чувство благополучия, расслабление, чувство дружелюбия, нарушение восприятия времени, в том числе затруднение отделения прошлого от настоящего, замедление мыслительных процессов, ухудшение кратковременной памяти, а также чувство достижения особого понимания (инсайты). При приеме высоких доз марихуана может вызвать состояние паники, токсический делирий и, в редких случаях, психотическое состояние. Одним из последствий продолжительного и частого употребления каннабиса является амотивационный синдром. Этот синдром развивается преимущественно у тех лиц, которые ежедневно употребляют марихуану в больших объемах, и характеризуется ослаблением побуждений и желаний, вследствие чего и называется амотивационным. Данный синдром включает также симптомы, нарушающие социальное функционирование и трудовую деятельность, — нарушения концентрации внимания, легкая отвлекаемость, недальновидность суждений, ухудшение социальных навыков и замкнутость, а также снижение эффективности в ситуациях, требующих межличностного взаимодействия. Личные интересы могут отойти на второй план, критическое отношение к своему состоянию может быть утрачено, возможна также деперсонализация. Помимо этого, употребление марихуаны сопряжено с более ранней манифестацией шизофрении у предрасположенных к ней лиц, а также с психотическими обострениями у употребляющих марихуану пациентов с уже установленным диагнозом шизофрении — для злоупотребления марихуаной такой эффект характерен в большей степени, чем для злоупотребления другими психоактивными веществами.

Галлюциногены

Галлюциногены — это группа психоактивных веществ, воздействующих на серотониновые синапсы системы вознаграждения (рис. 14.19). При интоксикации, которую иногда называют словом «трип» (от английского *trip*, путешествие. — *Примеч. ред.*), отмечаются изменения восприятия, включая зрительные иллюзии и галлюцинации, повышенную чувствительность к внешним стимулам и внутренним переживаниям. Галлюцинации возникают на фоне ясного сознания, без спутанности, и могут быть как *психоделическими*, так и *психотомиметическими*. *Психоделическим* называют субъективный опыт интенсивного чувственного осознания, при котором возникает чувство расширения сознания, единения со всем человечеством или со Вселенной, а также различные мистические переживания. *Психотомиметическим* называют опыт, схожий с состоянием психоза; однако следует сказать, что сходство это лишь поверхностное. Действие психостимуляторов кокаина и амфетамина, а также клубного наркотика PCP может вызывать состояния, в гораздо большей степени схожие с психозами (см. обсуждение в главе 4). Для интоксикации галлюциногенами характерны зрительные иллюзии; визуальный «шлейф», при котором перемещение объекта

Механизм действия галлюциногенов на 5HT2A-рецепторы

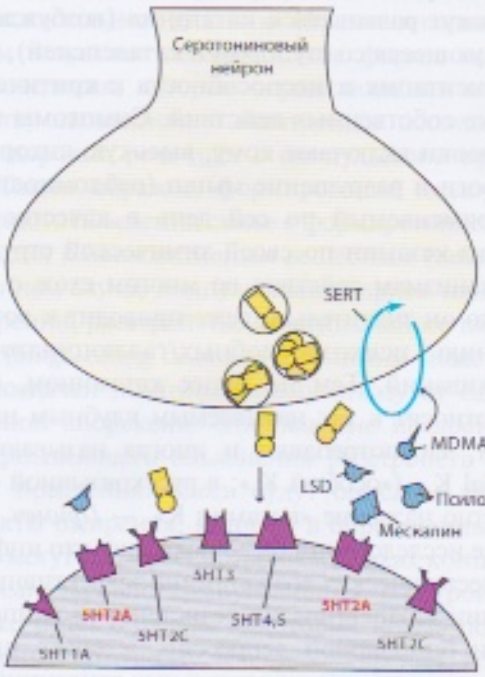


Рис. 14.19. Механизм действия галлюциногенов на $5HT_{2A}$-рецепторы. На данном рисунке представлен основной механизм действия галлюциногенов, таких как LSD, мескалин, псилоцибин и MDMA, — это агонизм в отношении $5HT_{2A}$-рецепторов. Галлюциногены могут также воздействовать на другие серотониновые рецепторы (в частности на $5HT_{1A}$- и $5HT_{2C}$-рецепторы) и на другие нейротрансмиттерные системы, а MDMA также блокирует серотониновые транспортёры (SERT). LSD — диэтиламид d-лизергиновой кислоты, MDMA — 3,4-метилендиокси-N-метамфетамин

создает череду переходящих друг в друга образов этого объекта; макропсия и микропсия; нестабильность эмоций и настроения; субъективное чувство замедления времени; синестезии, при которых слышатся цвета и видятся звуки; деперсонализация и дереализация — все эти явления возникают на фоне ясного сознания. Другие изменения могут включать нарушение способности к вынесению суждений, страх сойти с ума, тревогу, тошноту, тахикардию, повышение артериального давления и температуры тела. Неудивительно, что интоксикация галлюциногенами может вызывать состояние, напоминающее паническую атаку и называемое «бэд трип» (от английского *bad trip*, плохое путешествие. — *Примеч. ред.*). В случае усиления интоксикации возможно развитие делирия — острой спутанности сознания с дезориентацией и возбуждением. В дальнейшем возможно развитие психоза с параноидальным бредом.

Среди наиболее часто употребляемых галлюциногенов выделяют 2 класса веществ. К первому классу относятся вещества, схожие по своей структуре с серотонином (индолалкиламины), которые включают такие классические галлюциногены, как диэтиламид *d*-лизергиновой кислоты (LSD, аббревиатура происходит от немецкого названия вещества, Lysergsäurediethylamid. — *Примеч. ред.*), псилоцибин и диметилтриптамин (DMT, dimethyltryptamine) (рис. 14.19). Ко второму классу относятся вещества, схожие по своей структуре с норадреналином, дофамином и амфетамином (фенилалкиламины), которые включают мескалин, 2,5-диметокси-4-метиламфетамин (DOM, 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamine) и другие. За недавнее время химиками было разработано несколько новых психоактивных веществ, так называемых дизайнерских наркотиков, таких как MDMA и «Foxy» (5-метокси-диизопропилтриптамин). Эти вещества обладают свойствами психостимуляторов и галлюциногенов, они вызывают схожее с экстазом субъективно переживаемое состояние, откуда и произошло уличное название MDMA — «экстази». MDMA вызывает эйфорию, дезориентацию, растерянность, повышенную общительность, чувство усиления эмпатии, а также переживание личных озарений (инсайтов).

Галлюциногены оказывают комплексное воздействие на различные нейротрансмиттерные системы, однако наиболее значимым является их общее свойство — агонизм в отношении серотониновых $5HT_{2A}$-рецепторов (см. рис. 14.19). Безусловно, галлюциногены воздействуют и на другие серотониновые рецепторы (особенно на соматодендритные $5HT_{1A}$-ауторецепторы и на постсинаптические $5HT_{2C}$-рецепторы), а также на другие нейротрансмиттерные системы (особенно на норадреналиновую и дофаминовую), однако значение этих механизмов действия понятно не до конца. MDMA, по-видимому, является также мощным ингибитором серотониновых транспортёров (SERT) и индуктором высвобождения серотонина. MDMA и несколько других структурно схожих с ним веществ могут даже разрушать окончания аксонов серотониновых нейронов. Так или иначе механизм действия большинства галлюциногенов, объясняющий их эффекты, связан со стимуляцией $5HT_{2A}$-рецепторов.

К галлюциногенам может формироваться поразительная толерантность, иногда даже после однократного употребления. Предполагается, что в основе формирования клинической и фармакологической толерантности к галлюциногенам лежит десенсибилизация $5HT_{2A}$-рецепторов. Еще одним уникальным феноменом, связанным

со злоупотреблением галлюциногенами, являются «флешбэки» («flashbacks») — это спонтанное возникновение симптомов интоксикации без предшествующего употребления психоактивного вещества, при этом данные симптомы продолжаются от нескольких секунд до нескольких часов. Флешбэки могут возникнуть спустя дни или месяцы после последнего употребления психоактивного вещества и, судя по всему, могут провоцироваться различными внешними стимулами. Психофармакологический механизм, лежащий в основе флешбэков, неизвестен. Феноменология флешбэков дает основание полагать, что в подобных случаях имеет место необыкновенно стойкая нейрохимическая адаптации серотониновой системы и ее рецепторов, связанная с развитием обратной толерантности (при обратной толерантности для достижения заданного эффекта требуются меньшие дозы. — *Примеч. ред.*). Согласно другой точке зрения, флешбэки могут быть формой эмоционального обусловливания, запечатленного в миндалевидном теле и запускаемого в тех ситуациях, когда некое эмоциональное переживание без приема галлюциногенов каким-либо образом напоминает переживания, связанные с интоксикацией галлюциногенами. Это может приводить к целому каскаду ощущений, возникавших при интоксикации галлюциногеном. Данный феномен аналогичен повторному переживанию флешбэков, возникающих вне связи с употреблением психоактивных веществ у пациентов с ПТСР.

Клубные и прочие наркотики

PCP и кетамин воздействуют на глутаматные синапсы системы вознаграждения (см. рис. 14.7, рис. 7.91). Оба этих вещества являются антагонистами NMDA-рецепторов; они связываются с молекулярным участком, расположенным внутри кальциевого канала (см. обсуждение в главе 4 и рис. 4.28). Изначально PCP и кетамин разрабатывались в качестве анестетиков. PCP не применяется в клинической практике, поскольку вызывает особые психозоподобные/галлюцинаторные переживания, схожие с таковыми при шизофрении. Вызванное PCP снижение активности NMDA-рецепторов стало моделью аналогичных аномалий нейротрансмиссии, которые рассматривали в качестве лежащих в основе шизофрении (см. обсуждение в главе 4 и рис. 4.28). PCP может вызывать выраженную аналгезию, амнезию, делирий, стимуляцию или угнетение психических функций, шаткость походки, смазанность речи и особую форму нистагма (так называемый вертикальный нистагм). При приеме более высоких доз могут развиваться кататония (возбуждение, чередующееся со ступором и каталепсией), бред, дезориентация и неспособность к критической оценке собственных действий. Симптомы передозировки включают кому, высокую лихорадку, судороги и разрушение мышц (рабдомиолиз).

Применяемый по сей день в качестве анестетика кетамин по своей химической структуре и механизмам действия во многом схож с PCP, однако он значительно реже приводит к возникновению психозоподобных/галлюцинаторных переживаний. Тем не менее кетамином, который относят к так называемым клубным наркотикам, злоупотребляют и иногда называют его «special K.» («особый К.»; в русскоязычной среде известно название «витамин К». — *Примеч. ред.*). В ряде исследований было показано, что инфузии субанестетических доз кетамина эффективны при лечении терапевтически резистентной униполярной и биполярной депрессии, а также приводят к уменьшению суицидальных тенденций (см. обсуждение в главе 7, а также рис. 7.90–7.93).

γ-Оксибутират (ГОМК) рассматривался в главе 11 в качестве лекарственного препарата для лечения нарколепсии/катаплексии. Помимо злоупотребления с целью испытать кайф, известно о фактах использования γ-оксибутирата с целью наркотического опьянения потенциальных жертв насилия (именно поэтому γ-оксибутират относят к так называемым наркотикам для изнасилования). ГОМК является агонистом собственных ГОМК-рецепторов, а также частичным агонистом $ГАМК_в$-рецепторов (см. рис. 11.27).

Ингалянты, такие как толуол, являются, по-видимому, прямыми стимуляторами высвобождения дофамина в прилежащем ядре. Так называемые **соли для ванн** (синтетические катиноны) — это синтетические психостимуляторы, которые в качестве активного вещества содержат, как правило, метилендиоксипировалерон, но также могут содержать мефедрон или метилон. Другое название этих веществ — «удобрения». Как и другие психостимуляторы, они обладают подкрепляющим эффектом, но также могут приводить к развитию двигательного возбуждения, параноидального бреда, галлюцинаций, суицидальных тенденций и боли в груди.

Ожирение как импульсивно-компульсивное расстройство

Можно ли пристраститься к пище? Могут ли нейронные контуры головного мозга заставить человека есть? Пристрастие к еде пока

еще официально не признано в качестве самостоятельного диагноза. Но если внешние стимулы запускают дезадаптивные формы пищевого поведения, которые осуществляются вопреки чувству насыщения и негативным последствиям для здоровья, речь идет о компульсии и привычке. Таким образом, формирование нездорового пищевого поведения схоже с формированием пристрастия к психоактивным веществам (табл. 14.4). В данном случае компульсивный прием пищи при ожирении, расстройстве компульсивного переедания (binge eating disorder) и булимии может быть равнозначен компульсивному отказу от еды при нервной анорексии. Эта глава не предоставляет исчерпывающего объяснения расстройств пищевого поведения. Здесь будут описаны лишь те аспекты ожирения, которые в определенных случаях могут быть рассмотрены в рамках концепции об импульсивно-компульсивных расстройствах. Также будут описаны некоторые новые подходы к медикаментозному лечению ожирения, которые могут оказаться полезны в подобных случаях.

Таблица 14.4. Пристрастие к пище. Является ли ожирение импульсивно-компульсивным расстройством?

Ожирение, аппетит, прием пищи и дименсии импульсивности/компульсивности
Усиленное подкрепление от приема пищи/усиленные мотивация и побуждение к приему пищи
Увеличение количества съедаемой пищи, необходимого для достижения чувства насыщения, толерантность
Отсутствие контроля приема пищи, человек не может остановиться
На прием пищи затрачивается большое количество времени
Обусловливание и формирование привычек, связанных с едой и пищевыми стимулами
Дистресс и дисфория, испытываемые при ограничении приема пищи
Очень быстрое или массивное употребление пищи при отсутствии голода, до состояния дискомфортного перенасыщения
Переедание продолжается вопреки знанию о негативных физических и психологических последствиях, вызванных избыточным потреблением пищи
Употребление пищи в одиночестве, чувство отвращения к самому себе, чувство вины или подавленности
Компульсивное переедание может происходить с последующим вызовом рвоты или без него
Булимия — компульсивное переедание, сопровождаемое чувством отвращения к самому себе и попытками предотвращения увеличения массы тела за счет чрезмерных физических упражнений, вызывания рвоты, злоупотребления слабительными препаратами, клизмами или диуретиками.

Как определить, в каком случае характер приема пищи является частью образа жизни, а в каком — импульсивно-компульсивным расстройством? Ожирение определяется по индексу массы тела (ИМТ $\geqslant$30 кг/м^2), при этом поведенческие аспекты в расчет не принимаются. Компульсивный прием пищи характерен не для каждого человека с ожирением, поскольку последнее также связано с генетическими факторами и факторами образа жизни, такими как физические упражнения, количество потребляемых калорий, характер и состав пищи (жиры, углеводы, витамины и другие компоненты). К импульсивно-компульсивным расстройствам можно относить лишь те случаи ожирения, при которых имеет место чрезмерно выраженное мотивационное побуждение к еде, опосредуемое нейронными контурами системы вознаграждения (см. табл. 14.4). В сравнении с худыми людьми, у лиц с ожирением при предъявлении пищевого стимула отмечается повышенная активация в тех анатомических областях головного мозга, которые обеспечивают обработку информации о вкусовой привлекательности пищи, а при непосредственном употреблении пищи происходит снижение активации нейронных контуров системы вознаграждения. Аналогичные явления характерны для пристрастия к психоактивным веществам.

На аппетит и мотивацию к приему пищи, а также на фактическое количество съеденного можно повлиять с помощью некоторых центрально действующих психофармакологических препаратов. Аппетит снижают некоторые вещества, в отношении которых возможно злоупотребление, особенно психостимуляторы и никотин. Снижение массы тела отмечается у некоторых пациентов, принимающих бупропион, налтрексон, топирамат и зонисамид по показаниям, не связанным с массой тела. В свою очередь марихуана и некоторые атипичные антипсихотики (см. главу 5, рис. 5.41) стимулируют аппетит и вызывают увеличение массы тела. Нейробиологической основой пищевого поведения и аппетита являются гипоталамус (см. рис. с 14.20, А по 14.20, Ж), а также связи между гипоталамическими нейронными контурами и путями системы вознаграждения (см. рис. 14.2–14.4). Проводимые в настоящее время исследования направлены на изучение роли целого ряда ключевых гипоталамических регуляторов в реализации контроля пищевого поведения. Такими регуляторами являются орексин (также регулирующий сон, см. обсуждение в главе 11, а также рис. 11.21–11.23),

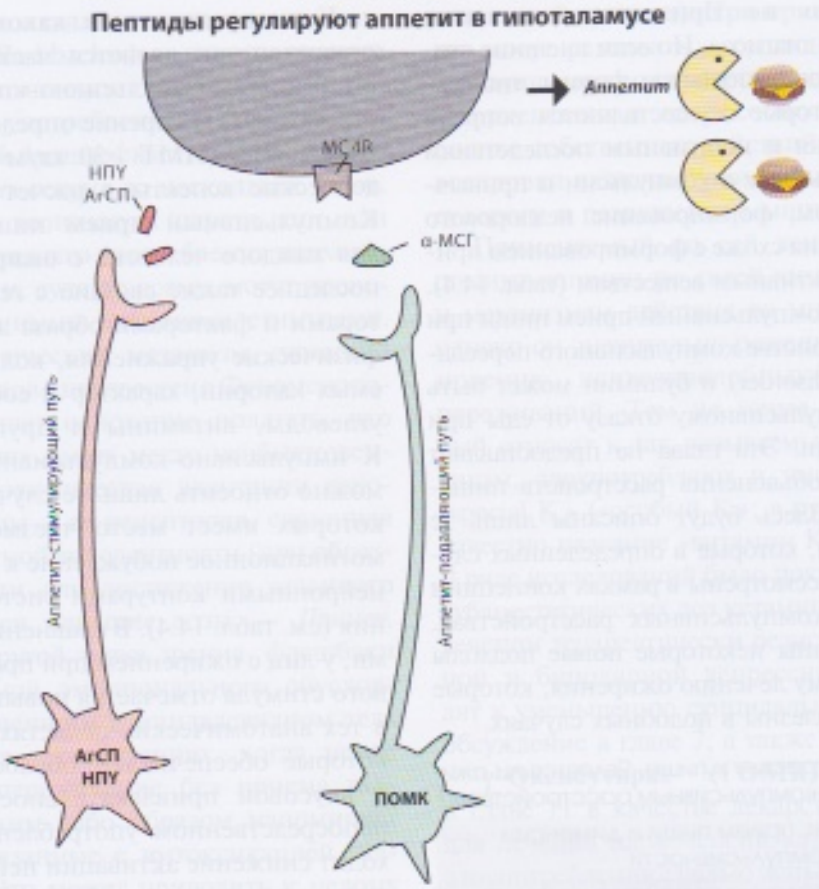


Рис. 14.20, А. Пептиды регулируют аппетит в гипоталамусе. Регуляция аппетита основывается на равновесии между активностью аппетит-стимулирующего пути (слева), высвобождающего агути-связанный пептид (АгСП) и нейропептид Y (НПУ), и аппетит-подавляющего пути (справа), высвобождающего α-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ). Нейроны аппетит-подавляющего пути продуцируют белок-предшественник под названием проопиомеланокортин (ПОМК), распадающийся до α-МСГ, который в свою очередь связывается с рецепторами меланоцитстимулирующего гормона 4-го типа (MC4R, melanocyte 4 receptors), что приводит к снижению аппетита. На рисунке рецептор MC4R свободен от α-МСГ — таким образом, имеет место стимуляция аппетита

α-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ), нейропептид Y, агути-связанный пептид (представлены на рис. с 14.20, А по 14.20, Ж) и многие другие, включая лептин, грелин, адипонектин, меланоцитконцентрирующий гормон, холецистокинин, инсулин, глюкагон, цитокины, транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином (CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript), галанин и прочие.

Таким образом, гипоталамус является мозговым центром контроля аппетита и задействует большое количество нейронных контуров и регуляторов. Одна из теорий гипоталамической регуляции аппетита предполагает существование основного *аппетит-стимулирующего пути*, функция которого опосредуется двумя пептидами: нейропептидом Y и агути-связанным пептидом (см. рис. 14.20, А). Противоположен ему *аппетит-подавляющий путь*, функция которого опосредуется проопиомеланокортиновыми нейронами (ПОМК-нейроны), которые продуцируют пептид под названием ПОМК. ПОМК распадается до β-эндорфина или α-МСГ. α-МСГ воздействует на рецепторы меланоцитстимулирующего гормона 4-го типа (melanocyte 4 receptors, MC4Rs), что приводит к снижению аппетита (см. рис. 14.20, А). Причиной увеличения массы тела может быть чрезмерная активность аппетит-стимулирующего пути, недостаточная активность аппетит-подавляющего пути или оба этих нарушения.

Существует несколько новых препаратов для лечения ожирения (которое определяется индексом массы тела $\geqslant 30$ кг/м^2, но не компульсивным/аддиктивным поведением) и избыточной массы тела (определяется индексом массы тела $\geqslant 27$ кг/м^2 в сочетании с диабетом, гипертензией или дислипидемией), которые уже одобрены к применению либо находятся на последних стадиях клинических испытаний. Один из новейших

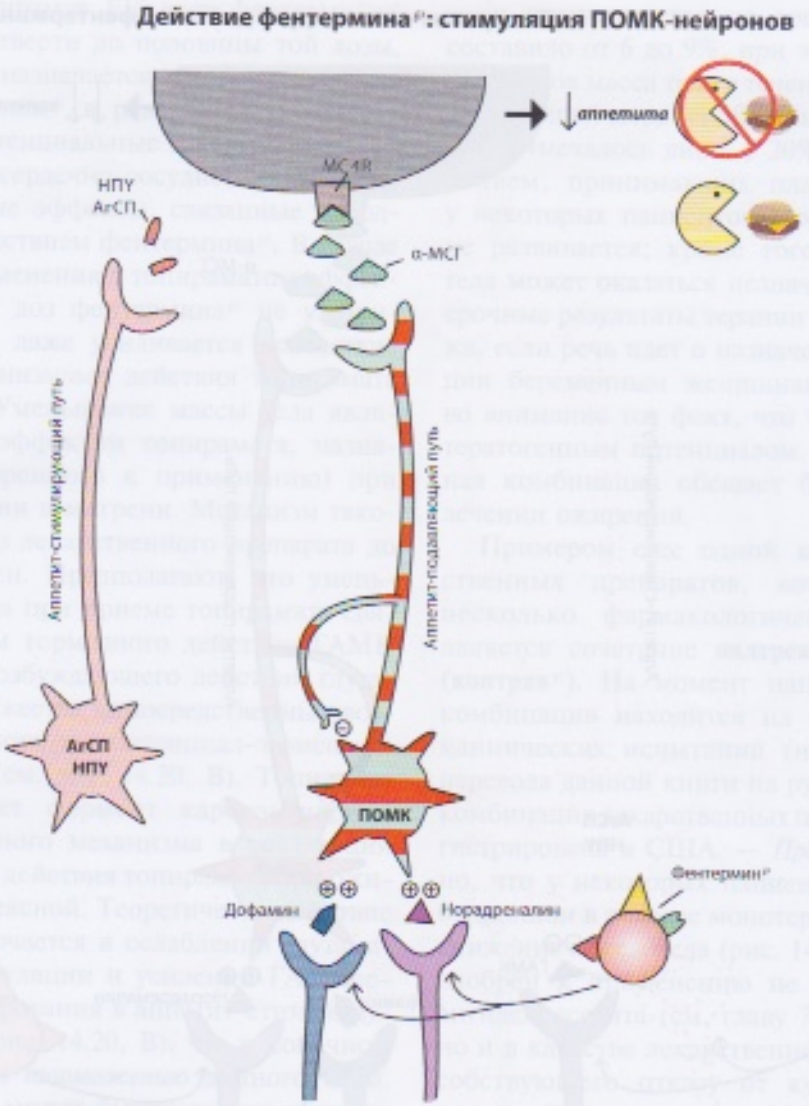


Рис. 14.20, Б. Действие фентермина®. Фентермин® увеличивает концентрацию дофамина и норадреналина в гипоталамусе путем блокирования дофаминовых и норадреналиновых транспортёров (DAT и NET соответственно). Усиление входящих дофаминовых и норадреналиновых сигналов в проопиомеланокортиновых нейронах (ПОМК-нейроны) *аппетит-подавляющего пути* частично активирует ПОМК-нейроны (окрашены на рисунке в цветную полоску, справа), что приводит к усиленному высвобождению α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ), который связывается с рецепторами меланоцитстимулирующего гормона 4-го типа (MC4R), в результате чего аппетит частично снижается

подходов к лечению ожирения заключается в воздействии на несколько участков гипоталамических путей регуляции аппетита сочетанием лекарственных препаратов: психостимулятора фентермина®, который уже одобрен к применению в режиме монотерапии для лечения ожирения, с антиконвульсантом топираматом [**фентермин®/топирамат ER**, или **ксимия®** (Qsymia)]. Фентермин® по своим механизмам действия во многом схож с амфетамином: он блокирует дофаминовые и норадреналиновые транспортёры (DAT и NET), а в высоких дозах также блокирует везикулярные транспортёры моноаминов (VMAT) (механизм действия амфетамина обсуждался в главе 12 и был проиллюстрирован на рис. 12.28–12.31). Когда действие психостимуляторов, таких, как фентермин®, приводит к увеличению концентрации дофамина и норадреналина в гипоталамусе, отмечается снижение аппетита и уменьшение массы тела. Предполагают, что данное явление связано со стимуляцией ПОМК-нейронов, которая приводит к высвобождению α-МСГ в гипоталамусе (рис. 14.20, Б). Однако с применением фентермина® в режиме монотерапии в дозе, достаточной для обеспечения снижения аппетита (см. рис. 14.20, Б), связаны определенные ограничения. К примеру, с течением времени к фен-

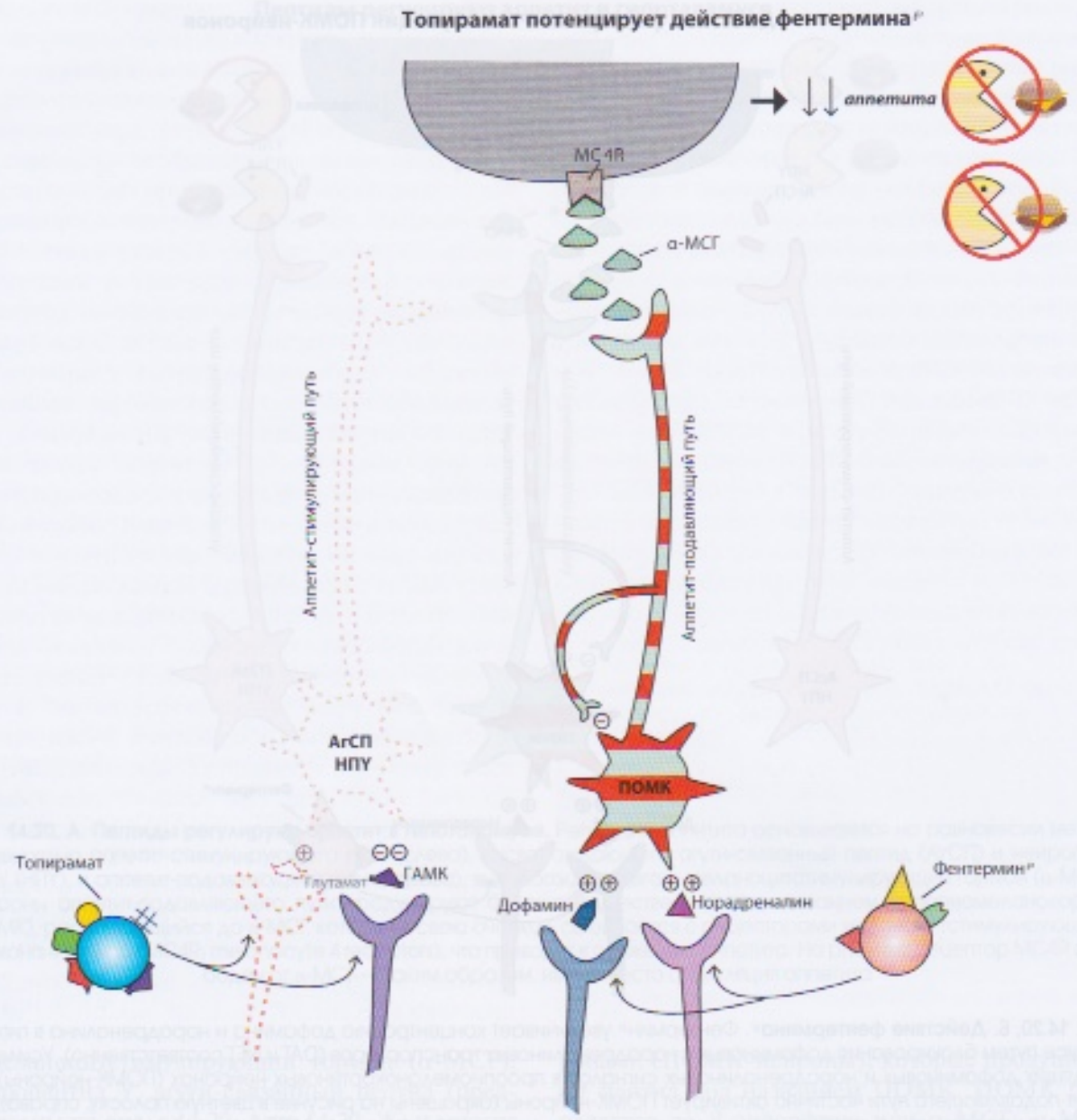


Рис. 14.20, В. Топирамат потенцирует действие фентермина®. Предполагается, что топирамат ингибирует *аппетит-стимулирующий путь* (слева) за счет ослабления входящих возбуждающих глутаматергических сигналов, а также за счет усиления входящих тормозных ГАМКергических сигналов (нейроны слева, обозначенные пунктиром). Сочетание топирамата с фентермином®, действие которого стимулирует *аппетит-подавляющий путь* (окрашен в цветную полоску, как и на рис. 14.20, Б), приводит к синергическому, усиленному воздействию на аппетит и к более значительному уменьшению массы тела. Кроме того, данная комбинация делает возможным применение меньших доз фентермина® и топирамата, что способствует их лучшей переносимости. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

термину® обычно развивается толерантность, и масса тела зачастую возвращается к прежнему показателю. Фентермин® также оказывает одновременное воздействие на дофаминовую нейротрансмиссию в нейронных контурах системы вознаграждения, с чем связан риск злоупотребления и развития пристрастия. Дозозависимые дополнительные норадренергические эффекты фентермина® могут приводить к увеличению частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно у предрасположенных к этому пациентов с ожирением и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Одно из решений проблемы ограничений монотерапии фентермином® состоит в снижении дозы фентермина® и усилении его действия за счет назначения второго препарата — топирамата. При применении такой комбинации

фентермин®/топирамат ER доза фентермина® составляет от четверти до половины той дозы, которая обычно назначается при лечении ожирения фентермином® в режиме монотерапии. Это смягчает потенциальные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, а также побочные эффекты, связанные с подкрепляющим действием фентермина®. В случае сочетанного применения с топираматом эффективность низких доз фентермина® не утрачивается, а скорее даже усиливается вследствие синергии с механизмами действия топирамата (рис. 14.20, В). Уменьшение массы тела является побочным эффектом топирамата, назначаемого (и одобренного к применению) при лечении эпилепсии и мигрени. Механизм такого действия этого лекарственного препарата до конца не выяснен. Предполагают, что уменьшение массы тела при приеме топирамата связано с усилением тормозного действия ГАМК и ослаблением возбуждающего действия глутамата за счет множества непосредственных воздействий на различные потенциал-зависимые ионные каналы (см. рис. 14.20, В). Топирамат также ингибирует фермент карбоангидразу, однако роль данного механизма в реализации терапевтического действия топирамата при ожирении остается неясной. Теоретически действие топирамата заключается в ослаблении глутаматергической стимуляции и усилении ГАМКергического ингибирования в аппетит-стимулирующем пути (см. рис. 14.20, В), что в конечном итоге приводит к *торможению* данного пути. Данное действие может быть усилено с помощью фентермина®, который обеспечит одновременную *активацию* аппетит-подавляющего пути (см. рис. 14.20, Б и 14.20, В), что приведет к более выраженному и длительному подавлению аппетита, нежели при применении этих двух препаратов по отдельности. Пока что практика показывает, что так оно и есть. Помимо этого, переносимость топирамата может быть улучшена за счет снижения его дозы, которая в данном случае ниже доз, применяемых при лечении эпилепсии и мигрени, или даже при назначении топирамата офф-лейбл в режиме монотерапии для лечения ожирения. Более того, топирамат назначается в форме с контролируемым высвобождением, что позволяет избежать высоких пиковых концентраций препарата в плазме — в результате выраженность седативного эффекта уменьшается.

В ходе клинических исследований комбинации фентермин®/топирамат ER было продемонстрировано дозозависимое снижение массы тела: преимущество по сравнению с плацебо составило от 6 до 9%, при этом примерно у 2/3 пациентов масса тела в течение 12 нед снизилась по меньшей мере на 5% (такое снижение массы тела отмечалось лишь у 20% пациентов с ожирением, принимавших плацебо). Разумеется, у некоторых пациентов терапевтический ответ не развивается; кроме того, снижение массы тела может оказаться незначительным, а долгосрочные результаты терапии неизвестны. К тому же, если речь идет о назначении этой комбинации беременным женщинам, следует принять во внимание тот факт, что топирамат обладает тератогенным потенциалом. Тем не менее данная комбинация обещает быть полезной при лечении ожирения.

Примером еще одной комбинации лекарственных препаратов, которая задействует несколько фармакологических механизмов, является сочетание **налтрексона и бупропиона (контрав®)**. На момент написания книги эта комбинация находится на последних стадиях клинических испытаний (на момент издания перевода данной книги на русский язык данная комбинация лекарственных препаратов уже зарегистрирована в США. — *Примеч. ред.*). Известно, что у некоторых пациентов, принимавших бупропион в режиме монотерапии, наблюдалось снижение массы тела (рис. 14.20, Г). Бупропион одобрен к применению не только в качестве антидепрессанта (см. главу 7 и рис. 7.35–7.37), но и в качестве лекарственного препарата, способствующего отказу от курения (см. выше в данной главе и рис. 14.13). По-видимому, действие бупропиона хотя бы отчасти связано с воздействием на пути системы вознаграждения. Поэтому неудивительно, что бупропион может оказывать терапевтическое действие при расстройствах, схожих с пристрастием к никотину, в том числе, вероятно, при ожирении и пристрастии к пище.

Бупропион является ИОЗНД (см. главу 7, рис. 7.35–7.37). Механизм действия бупропиона схож (но менее мощный) с механизмом действия амфетамина (см. главу 12, рис. 12.28–12.31, а также рис. 14.20, Г) или фентермина®. Ингибирование бупропионом обратного захвата норадреналина и дофамина в гипоталамусе, вероятно, усиливает подавление аппетита, опосредованное ПОМК-нейронами. Однако действие бупропиона активирует также β-эндорфиновый (опосредованный эндогенными опиоидами) путь отрицательной обратной связи, который ослабляет активирующее действие бупропиона на ПОМК-нейроны (см. рис. 14.20, Г).

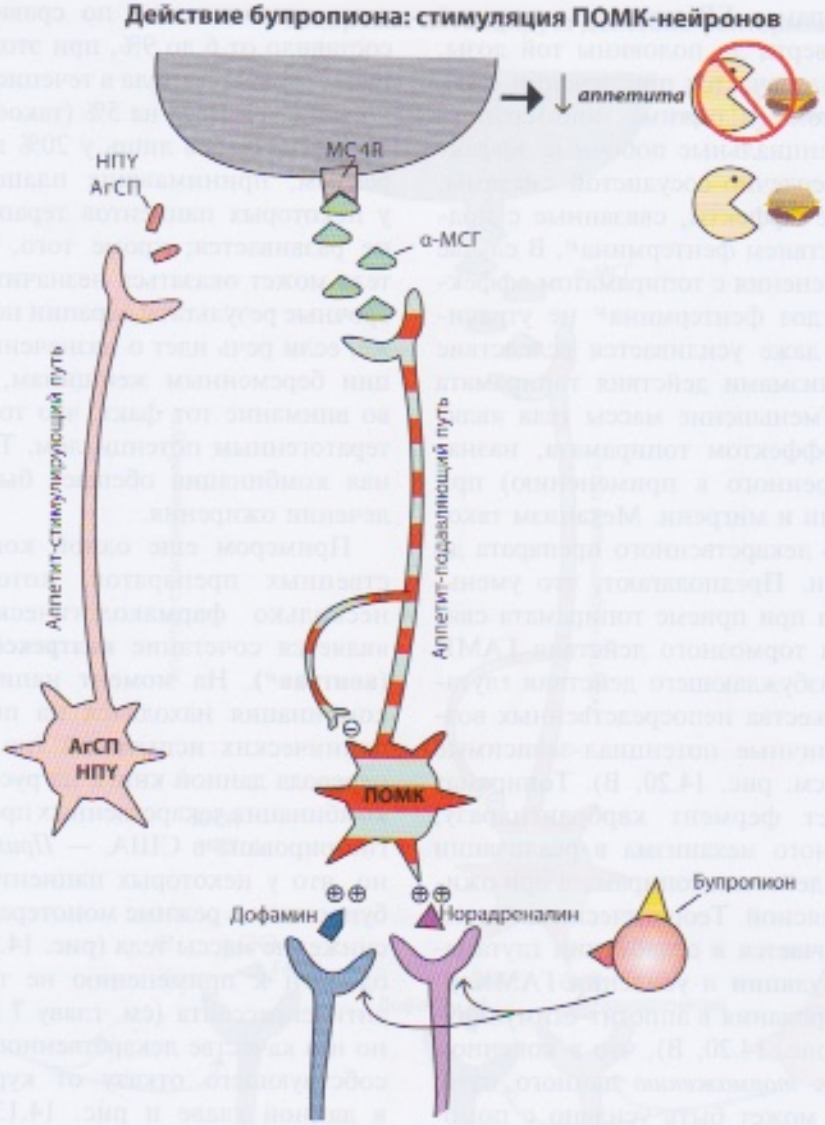


Рис. 14.20, Г. Действие бупропиона. Бупропион — это антидепрессант, применяемый также в качестве препарата, способствующего отказу от курения. Считается, что бупропион также воздействует на центр аппетита в гипоталамусе. Данный препарат увеличивает концентрацию дофамина и норадреналина в гипоталамусе путем блокирования дофаминовых и норадреналиновых транспортёров (DAT и NET соответственно). Подобный механизм был продемонстрирован на рис. 14.20, Б, однако в случае с бупропионом данное действие, по-видимому, не настолько мощное. Усиление входящих дофаминовых и норадреналиновых сигналов в проопиомеланокортиновых нейронах (ПОМК-нейроны) *аппетит-подавляющего пути* частично активирует ПОМК-нейроны (окрашены на рисунке в цветную полоску, справа), что приводит к усиленному высвобождению α-меланоцитстимулирующего гормона (α–МСГ), который связывается с рецепторами меланоцитстимулирующего гормона 4-го типа (MC4R), в результате чего аппетит частично снижается (сравните с рис. 14.20, Б). Однако действие бупропиона на аппетит-подавляющий путь ограничено, поскольку стимуляция ПОМК-нейронов также активирует эндорфиновый (опосредованный эндогенными опиоидами) путь отрицательной обратной связи (данное свойство характерно и для фентермина[и], представленного на рис. 14.20, Б)

Доклинические исследования показали, что добавление налтрексона способно устранить опиоидную отрицательную обратную связь, а также может усилить способность бупропиона к активации ПОМК-нейронов. Эти наблюдения позволили объяснить подавление аппетита и снижение массы тела, которые отмечались в экспериментах на животных и в клинических испытаниях, за счет синергии фармакологических механизмов при совместном применении налтрексона и бупропиона (рис. 14.20, Д). Сам по себе налтрексон вызывает лишь незначительное снижение массы тела у тех пациентов, которые принимают его для лечения пристрастия к алкоголю и опиоидам. Но если прием налтрексона в дозе меньшей, нежели та, которая

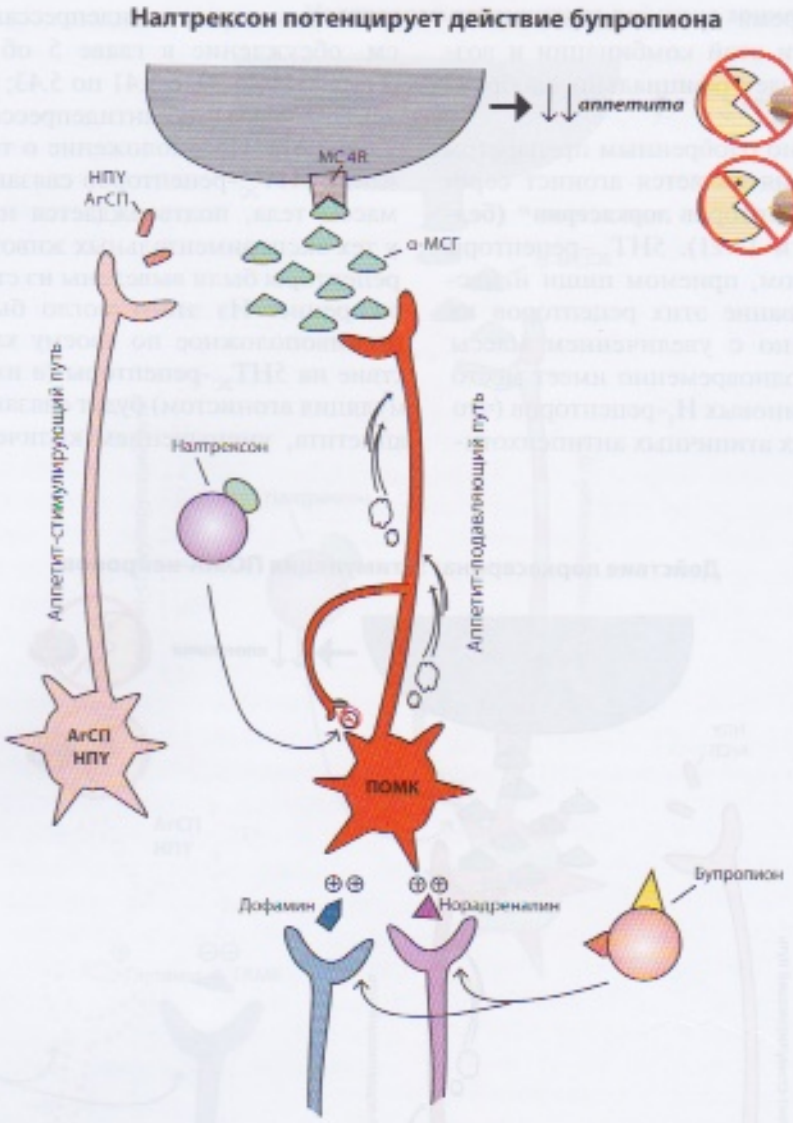


Рис. 14.20, Д. Налтрексон потенцирует действие бупропиона. При применении в режиме монотерапии налтрексон и бупропион могут приводить к некоторому снижению массы тела. Однако сочетанное применение налтрексона и бупропиона приводит к большему снижению массы тела, нежели прием каждого из этих препаратов по отдельности, поскольку имеет место двойное синергическое фармакологическое воздействие на *аппетит-подавляющий путь*. Так, налтрексон блокирует эндорфиновый (опосредованный эндогенными опиоидами) путь отрицательной обратной связи, который в норме ограничивает активацию проопиомеланокортиновых нейронов (ПОМК-нейроны) аппетит-подавляющего пути (представлен на рис. 14.20, Г в виде окрашенного в цветную полоску нейрона справа). Если данная отрицательная обратная связь разрушается с помощью налтрексона, бупропион способен в большей степени усилить активацию ПОМК-нейронов (нейрон, окрашенный в красный цвет, справа), что приводит к большему увеличению концентрации α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ), который более надежно связывается с рецепторами меланоцитстимулирующего гормона 4-го типа (MC4R), в результате чего аппетит существенно снижается, а уменьшение массы тела оказывается более значительным

обычно применяется для лечения пристрастия к алкоголю или опиоидам, сочетается с приемом бупропиона в стандартной дозе, применяемой для лечения депрессии или прекращения курения, данная комбинация лекарственных препаратов приводит к большему снижению массы тела у лиц с ожирением, нежели при приеме этих препаратов по отдельности. Следует отметить, что у тех пациентов, которые принимали эту комбинацию лекарственных препаратов нарастающее снижение массы тела отмечалось вплоть до 24-й недели приема, в отличие от более раннего достижения плато пациентами, принимавшими бупропион в режиме монотера-

пии. В настоящее время продолжаются исследования безопасности этой комбинации и возможно, скоро она будет официально одобрена для лечения ожирения.

Еще одним недавно одобренным препаратом для лечения ожирения является агонист серотониновых $5HT_{2C}$-рецепторов **лоркасерин**[P] **(белвик**[P]**)** (рис. 14.20, E и 14.21). $5HT_{2C}$-рецепторы связывают с аппетитом, приемом пищи и массой тела, а блокирование этих рецепторов их антагонистами связано с увеличением массы тела, особенно если одновременно имеет место блокирование гистаминовых H_1-рецепторов (что характерно для многих атипичных антипсихотиков и некоторых антидепрессантов) (рис. 14.21; см. обсуждение в главе 5 об антипсихотиках и рис. 5.29, 5.39, с 5.41 по 5.43; см. также обсуждение в главе 7 об антидепрессантах и рис. 7.45, 7.66, 7.67). Предположение о том, что блокирование $5HT_{2C}$-рецепторов связано с увеличением массы тела, подтверждается наблюдением, что у тех экспериментальных животных, чьи $5HT_{2C}$-рецепторы были выведены из строя, развивалось ожирение. Из этого могло бы следовать, что противоположное по своему характеру воздействие на $5HT_{2C}$-рецепторы (а именно — их стимуляция агонистом) будет связано со снижением аппетита, уменьшением количества потребляе-

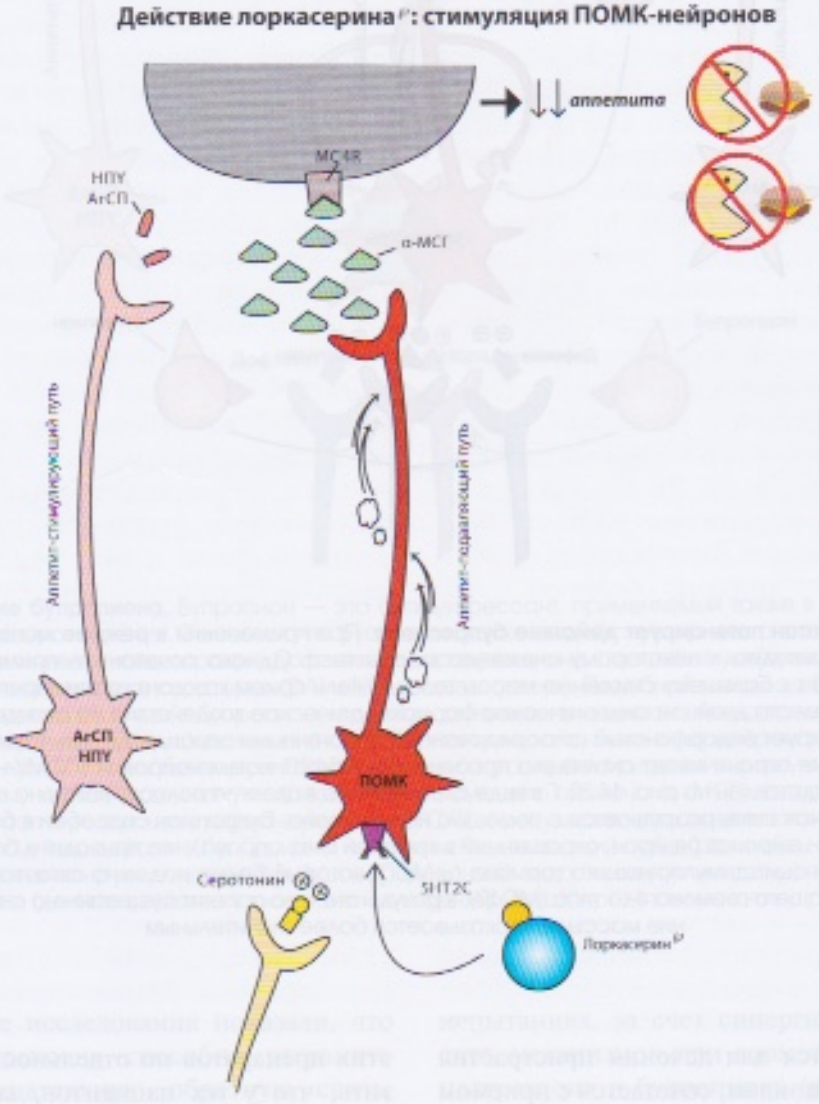


Рис. 14.20, E. Действие лоркасерина[P]. Агонист серотониновых $5HT_{2C}$-рецепторов лоркасерин[P] недавно был одобрен для лечения ожирения. Считается, что лоркасерин[P] связывается с $5HT_{2C}$-рецепторами, расположенными на проопиомеланокортиновых нейронах (ПОМК-нейроны) аппетит-подавляющего пути, что активирует ПОМК-нейроны и приводит к высвобождению α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ), который связывается с рецепторами меланоцитстимулирующего гормона 4-го типа (MC4R), в результате чего аппетит значительно снижается

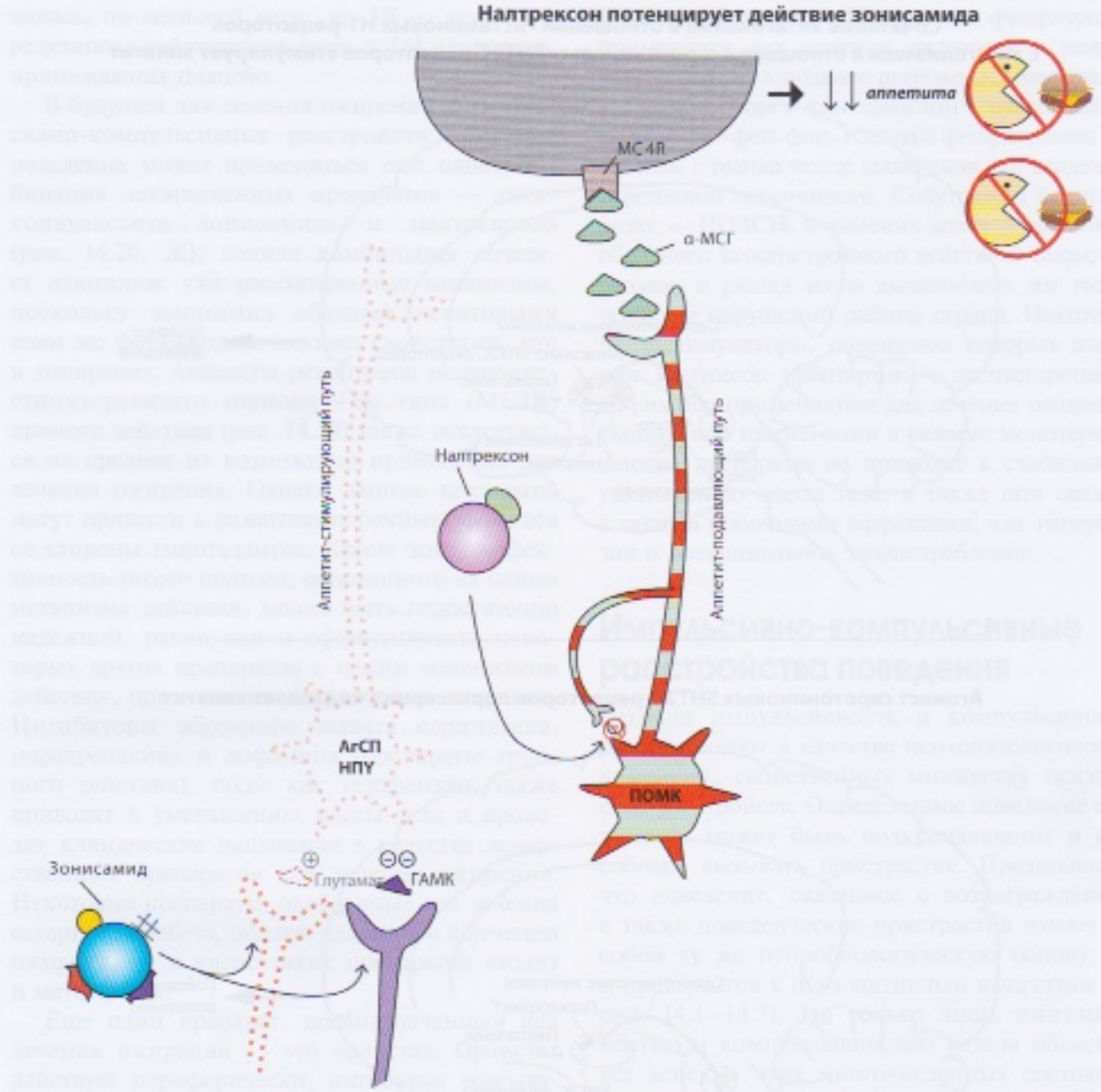
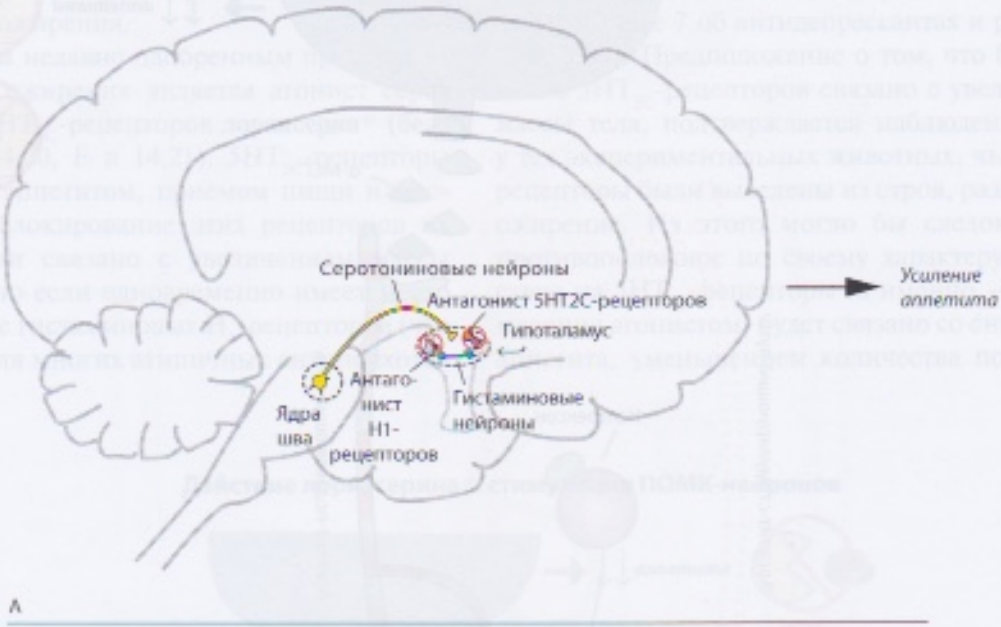


Рис. 14.20, Ж. Налтрексон потенцирует действие зонисамида. Действие антиконвульсанта зонисамида на центр аппетита в гипоталамусе схоже с таковым у топирамата (рис. 14.20, В). Предполагается, что зонисамид ослабляет входящие возбуждающие глутаматергические сигналы и усиливает входящие тормозные ГАМКергические сигналы в нейронах *аппетит-стимулирующего пути*, что приводит к уменьшению высвобождения нейропептида Y (НПУ) и агути-связанного пептида (АгСП), а также к ослаблению стимуляции аппетита. Налтрексон блокирует эндорфиновый (опосредованный эндогенными опиоидами) путь отрицательной обратной связи, который ограничивает активацию проопиомеланокортиновых нейронов (ПОМК-нейроны) *аппетит-подавляющего пути* (рис. 14.20, Д). Когда данная отрицательная обратная связь разрушается, концентрация α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ) увеличивается (дезингибирование), что приводит к подавлению аппетита. Сочетание налтрексона и зонисамида — это потенциальный терапевтический подход к лечению ожирения и импульсивно-компульсивных расстройств пищевого поведения. В настоящее время данная комбинация лекарственных препаратов исследуется. ГАМК — γ-аминомасляная кислота

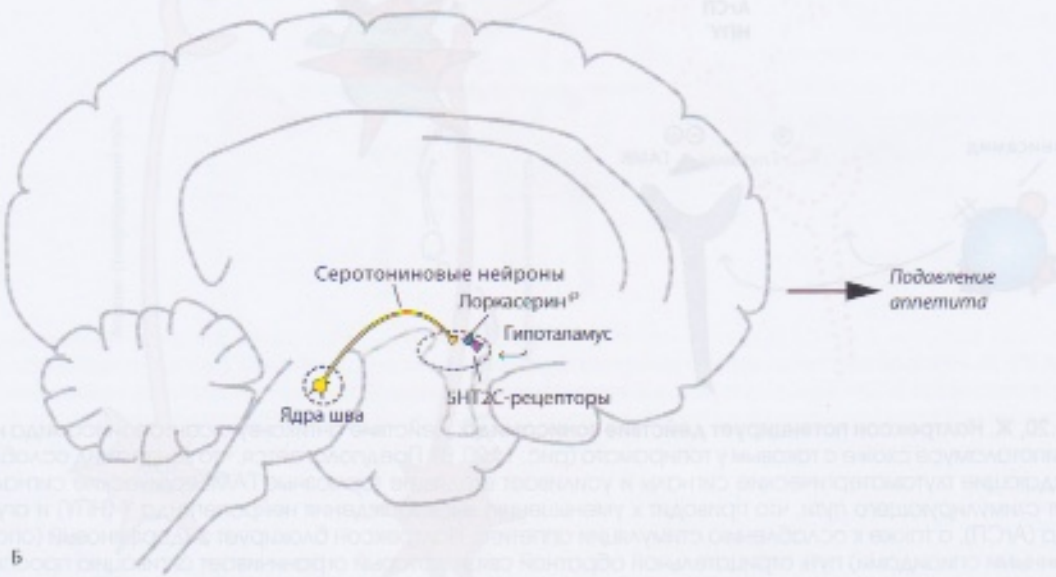
мой пищи, а также с уменьшением массы тела. СИОЗС, которые увеличивают концентрацию серотонина на всех серотониновых рецепторах, включая $5HT_{2C}$-рецепторы, способны приводить к уменьшению массы тела, а также могут быть эффективными при лечении булимии. Лоркасерин[9], хорошо изученный селективный агонист $5HT_{2C}$-рецепторов, осуществляет свое действие посредством активации аппетит-подавляющего пути, функция которого опосредуется ПОМК-нейронами (рис. 14.20, Е и 14.21, Б). В ходе клинических испытаний, включавших долго-

Сочетание антагонизма в отношении гистаминовых H1-рецепторов с антагонизмом в отношении серотониновых 5HT2C-рецепторов стимулирует аппетит



А

Агонист серотониновых 5HT2C-рецепторов лоркасерин[Р] подавляет аппетит



Б

Рис. 14.21. Серотониновые $5HT_{2C}$-рецепторы и аппетит. Сочетание антагонизма в отношении гистаминовых H_1-рецепторов с антагонизмом в отношении серотониновых $5HT_{2C}$-рецепторов (А) (характерно для многих атипичных антипсихотиков) может приводить к усилению аппетита и последующему увеличению массы тела. И наоборот, действие агониста $5HT_{2C}$-рецепторов, такого как лоркасерин[Р] (Б), приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела

срочные исследования продолжительностью до 2 лет, лоркасерин[Р] продемонстрировал устойчивое уменьшение массы тела. Среднее снижение массы тела у пациентов с ожирением, принимавших лоркасерин[Р], на 3–4% превышало показатели пациентов из группы плацебо. Примерно у половины пациентов с ожирением без сахарного диабета 2-го типа масса тела сни-

зилась, по меньшей мере, на 5% — подобные результаты наблюдались лишь у 1/4 пациентов, принимавших плацебо.

В будущем для лечения ожирения и импульсивно-компульсивных расстройств пищевого поведения может применяться еще одна комбинация лекарственных препаратов — антиконвульсанта зонисамида и налтрексона (рис. 14.20, Ж); данная комбинация сочетает некоторые уже рассмотренные механизмы, поскольку зонисамид обладает некоторыми теми же фармакологическими свойствами, что и топирамат. Агонисты рецепторов меланоцитстимулирующего гормона 4-го типа (MC4R) прямого действия (рис. 14.20) также исследуются на предмет их возможного применения для лечения ожирения. Однако данные препараты могут привести к развитию побочных эффектов со стороны гипоталамуса. Кроме того, эффективность такого подхода, основанного на одном механизме действия, может быть недостаточно надежной, равно как и эффективность некоторых других препаратов с одним механизмом действия, применяемых для лечения ожирения. Ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина (препараты тройного действия), такие как тезофензин, также приводят к уменьшению массы тела и проходят клинические испытания в качестве лекарственных препаратов для лечения ожирения. Некоторые препараты, одобренные для лечения сахарного диабета, подают надежды и в лечении ожирения — в число таких препаратов входит и метформин.

Еще один препарат, предназначенный для лечения ожирения — это орлистат. Орлистат действует периферически, ингибируя всасывание жира. При этом прямого воздействия на нейронные контуры системы вознаграждения не происходит, хотя косвенное воздействие все же возможно за счет развития аверсивной реакции на прием жирной пищи (диарея и метеоризм). Однако большой популярностью орлистат не пользуется, будучи не особенно привлекательным для многих пациентов. Методы бариатрической хирургии также эффективны, особенно при морбидном (болезненном) ожирении (индекс массы тела $\geqslant 40$ кг/м^2. — *Примеч. ред.*), и все чаще применяются при лечении ожирения, однако они сопряжены с рисками и высокой стоимостью. Некоторые препараты для лечения ожирения были отозваны с рынка, включая различные психостимуляторы, такие как эфедрин (опасность гипертензии и инсульта) и галогенированные производные амфетамина фенфлурамин и дексфенфлурамин. Изначально фенфлурамин применялся для лечения ожирения в режиме монотерапии, а позднее широко использовалась его комбинация с фентерминоМ, известная под названием «фен-фен». Однако фенфлурамин был отозван с рынка после выявления его сердечной и легочной токсичности. Сибутрамин (в низких дозах — ИОЗСН, в высоких дозах — ингибитор обратного захвата тройного действия) также был отозван с рынка из-за вызываемых им гипертензии и нарушений работы сердца. Некоторые психостимуляторы, обращение которых подлежит контролю (фентерминоМ, диэтилпропион), до сих пор применяются для лечения ожирения. Однако при применении в режиме монотерапии данные препараты не приводят к стабильному уменьшению массы тела, а также они связаны с такими побочными эффектами, как гипертензия и потенциальное злоупотребление.

Импульсивно-компульсивные расстройства поведения

Сегодня импульсивность и компульсивность рассматривают в качестве психопатологических дименсий, свойственных множеству психических расстройств. Определенное поведение само по себе может быть подкрепляющим и способным вызывать пристрастие. Предполагают, что поведение, связанное с вознаграждением, а также поведенческие пристрастия имеют под собой ту же нейробиологическую основу, что и пристрастия к психоактивным веществам (см. рис. 14.1–14.7). Но только лишь импульсивностью и компульсивностью нельзя объяснить все аспекты этих многочисленных состояний, а попытки рассматривать каждое из них сквозь призму этих конструктов таят в себе риск чрезмерно упрощенного понимания психических расстройств из такой разнородной и сложной группы (см. табл. 14.1, а также табл. 14.4–14.8). В данном разделе не будут затронуты многие специфические аспекты этих расстройств, не будут обсуждаться существующие и разрабатываемые диагностические критерии, равно как не будет рассмотрен вопрос о продолжающихся дискуссиях о том, являются ли некоторые эти состояния психическими расстройствами. Здесь будут рассмотрены психопатологические состояния, которые на поведенческом уровне проявляются импульсивностью (такое поведение сложно предотвратить, поскольку предпочтение отдается сиюминутному подкреплению, а не долгосрочной выгоде) или компульсивностью

(в таких случаях изначально подкрепляющее поведение становится привычкой, от которой трудно отказаться, поскольку подобное поведение снижает напряжение и ослабляет проявления реакций отмены).

Многие импульсивные действия при чрезмерном их повторении могут трансформироваться в импульсивно-компульсивные расстройства (некоторые из них перечислены в табл. 14.5). Некоторые эксперты считают, что **патологический гэмблинг** (gambling disorder, патологическое влечение к азартным играм. — *Примеч. ред.*) следует относить к группе пристрастий к психоактивным веществам в качестве единственной нехимической формы аддикции в данной категории. Патологический гэмблинг характеризуется многочисленными безуспешными попытками остановиться, негативными последствиями, развитием толерантности (повышение ставок), а также психологическими реакциями отмены при отсутствии возможности играть и их облегчением при возобновлении игр. **Пристрастие к Интернету**, **пиромания** и **клептомания** многими не расцениваются в качестве психических расстройств, хотя они также могут характеризоваться неспособностью прекратить соответствующие действия (проводимое время в Интернете, совершение поджогов, импульсивные кражи), развитием толерантности, реакциями отмены и их облегчением при возобновлении совершения соответствующих действий. **Парафилии** считаются психическими расстройствами, рассматривается вопрос об отнесении к психической патологии **гиперсексуального расстройства** — во всех этих случаях характерен переход импульсивных действий в компульсивные в отношении разнообразных форм сексуального поведения.

Таблица 14.5. Когда импульсивные действия становятся импульсивно-компульсивным расстройством?

Патологический гэмблинг
Интернет-зависимость
Пиромания
Клептомания
Парафилии
Гиперсексуальное расстройство

Многие из тех психических нарушений, которые относят к группе расстройств развития нервной системы, характеризуются наличием в их клинической картине симптоматической дименсии импульсивности/компульсивности. Это относится, в частности, к **СДВГ**, который подробно рассматривался в главе 12 (нейронные контуры, связанные с импульсивностью, показаны на рис. 12.2, 12.5, 12.7, 12.8 и 14.1, 14.2, 14.4). СДВГ — это импульсивно-компульсивное расстройство, при котором лечение симптомов импульсивности может оказаться эффективным. Увеличение концентрации дофамина в прилежащем ядре (вентральная часть полосатого тела) за счет высоких доз психостимуляторов с быстрым высвобождением может приводить к *усилению* импульсивности. В свою очередь увеличение концентрации дофамина в нейронных контурах орбитофронтальной коры с помощью низких доз психостимуляторов с замедленным высвобождением может *ослаблять* импульсивность и усиливать способность индивида говорить нет импульсивным соблазнам. Импульсивность также может иметь место при **мании**, при этом лечение импульсивности крайне затруднительно в случае сопутствующего СДВГ, особенно у детей. **Аутизм** и расстройства аутистического спектра могут быть связаны не только с импульсивностью, но и с компульсивным, стереотипным поведением. **Тикозные расстройства**, **синдром Туретта** и **стереотипные двигательные расстройства** рассматривают в качестве форм преимущественно компульсивности (табл. 14.6).

Таблица 14.6. Существуют ли импульсивно-компульсивные расстройства, связанные с нарушениями развития нервной системы?

СДВГ
Расстройства аутистического спектра
Синдром Туретта и тикозные расстройства
Стереотипные двигательные расстройства

Темы **агрессии** и **насилия** в психиатрическом контексте долгое время были спорными (табл. 14.7). Преднамеренное, спланированное и хладнокровное насилие может быть криминальным, психопатическим и разбойным — такое насилие не является ни импульсивным, ни компульсивным. Однако агрессия и насилие, направленные на других или на себя, присутствуют в клинических картинах многих психических расстройств (см. табл. 14.7). Агрессия и насилие могут носить импульсивный характер и легко запускаться ненадлежащими стимулами — такое поведение все чаще рассматривают как часть психопатологической дименсии импульсивности. Импульсивные проявления насилия могут иметь место при различных **психотических расстройствах**, включая **психотические расстройства, возникающие вследствие употребления психоактивных веществ**, **шизофрению** и **маниакальный эпизод биполярного аффективного расстройства**, а также при **пограничном расстройстве личности**.

В таких случаях помочь может лечение основного психического расстройства, зачастую антипсихотическими препаратами. Агрессия и насилие при таких психических расстройствах расцениваются как следствие дисбаланса между нисходящими «стоп-сигналами» и восходящими побудительными сигналами «вперед!», аналогично другим импульсивно-компульсивным расстройствам (см. рис. 14.1–14.3). Иногда агрессивное поведение приобретает черты компульсивности, переставая быть манипулятивным и планируемым, например, в случае самоповреждений при пограничном расстройстве личности, особенно в условиях закрытого стационара. Внимание исследователей вновь обратило на себя **периодическое эксплозивное расстройство** (intermittent explosive disorder), которое является импульсивно-компульсивным расстройством, проявляющимся агрессией. Под этим расстройством понимаются повторяющиеся реакции на фрустрацию, проявляющиеся раздражением, приступами гнева и разрушительным поведением. Такое поведение не является запланированным, не нацелено на достижение пациентом определенной выгоды (деньги, власть, страх); при этом признаки других психических расстройств, которые могли бы объяснить импульсивную агрессию, отсутствуют. Крайне затруднительным может быть установление причины насильственных действий со стороны лиц с **антисоциальным расстройством личности**, **диссоциальным расстройством личности**, **психопатическими личностными чертами** или **расстройством поведения** (conduct disorder), поскольку агрессивные действия таких пациентов могут быть как запланированными и манипулятивными, так и импульсивными. **Оппозиционно-вызывающее расстройство** (oppositional defiant disorder) у детей также часто связано с импульсивными действиями, включая высказывания, носящие импульсивный и оппозиционный характер.

Таблица 14.7. Могут ли проявления насилия быть импульсивным-компульсивным расстройством?

Периодическое эксплозивное расстройство
Насильственные действия импульсивного характера при психозах, мании и пограничном расстройстве личности
Самоповреждения и парасуицидальное поведение/насилие, направленное против себя самого
Оппозиционно-вызывающее расстройство
Расстройство поведения
Диссоциальное расстройство личности
Антисоциальное расстройство личности
Психопатические личностные черты

Обсессивно-компульсивное расстройство

ОКР во многих отношениях является классическим импульсивно-компульсивным расстройством, хотя часто его относят к группе тревожных расстройств (табл. 14.8). Многие пациенты с ОКР испытывают сильное желание повторять стереотипные, ритуальные действия, несмотря на полное понимание бессмысленности и обременительного характера таких действий; стремление достижения подобными действиями какого-либо результата отсутствует. Наиболее распространенными видами компульсий являются перепроверки и действия по очистке от загрязнения. Склонность к совершению привычных действий при ОКР может быть выражением избегающего поведения, возникающего из-за сопутствующей тревоги, о которой сообщают пациенты. В ситуациях высокой тревоги ритуальные действия избегания приносят облегчение, что закрепляет такой тип поведения. Стресс и тревога могут усиливать формирование привычек, как полезных, так и вредных. Однако со временем привычка приобретает компульсивный характер и переживание облегчения перестает быть основной побудительной силой — поведение оказывается контролируемым внешними стимулами, приобретая характер обусловленной реакции.

Таблица 14.8. Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) или импульсивно-компульсивное расстройство (ИКР)? Относятся ли расстройства обсессивно-компульсивного спектра к импульсивно-компульсивным расстройствам?

ОКР
Телесное дисморфическое расстройство
Накопительство
Трихотилломания
Повреждение кожи
Компульсивный шопинг
Ипохондрия
Соматизация

Распространенным является предположение о том, что такое неуместное и ригидное поведение реализуется для нейтрализации тревоги и дистресса, вызванных навязчивыми мыслями (обсессиями). Как это ни парадоксально, пациенты с ОКР чувствуют, что вынуждены выполнять эти действия несмотря на осознание того, что они скорее вредны для них, чем полезны. Зачем же они совершают эти действия? Вместо того чтобы определять компульсивное поведение как целенаправленные действия, совершаемые с целью снижения тревоги, лучше рассматри-

вать подобные ритуалы в качестве привычных действий, которые возникают неосознанно при воздействии определенных стимулов извне.

Такое гипотетическое научение привычкам может быть ослаблено или обращено вспять с помощью экспозиции и предотвращения ответных реакций. Речь идет о применении техники нарастающей экспозиции провоцирующих тревогу стимулов/ситуаций и последующего предотвращения связанных с ними компульсивных действий, носящих избегающий характер. Считается, что эффективность такого типа когнитивно-поведенческой психотерапии связана с нарушением паттерна компульсивного избегания, обеспечивающего доминирующий контроль внешней среды (например, сам вид двери вынуждает человека проверить, заперта ли она) и поддерживающего неадекватную тревогу. Вместо того чтобы рассматривать компульсивные действия в качестве поведенческих реакций на обсессии, стоит рассмотреть обратное утверждение о том, что обсессии при ОКР на самом деле могут быть рационализациями уже совершенных и иначе необъяснимых компульсивных действий. У пациентов с ОКР выявляется недостаточная эффективность обработки информации в орбитофронтальной коре, а также недостаточная когнитивная гибкость, в результате чего они не в состоянии подавлять компульсивные реакции и привычные действия.

Препаратами первой линии для лечения ОКР являются СИОЗС. Заслуживают внимания и препараты второй линии, такие как кломипрамин (трициклический антидепрессант с серотонинергическими свойствами), ИОЗСН, а также ИМАО. Однако чаще всего наилучший вариант лечения тех пациентов, которым не помогли несколько СИОЗС, — это назначение очень высоких доз СИОЗС или аугментация СИОЗС атипичным антипсихотиком. Механизмы действия перечисленных лекарственных препаратов подробно рассматривались в главе 7. Также можно рассмотреть вариант аугментация СИОЗС бензодиазепиновым препаратом, литием или буспироном. Экспериментальным методом лечения ОКР является глубокая стимуляция головного мозга (см. главу 7 и рис. 7.76). Сходные с ОКР состояния представлены в табл. 14.8. Они включают **накопительство** и **компульсивный шопинг**, которые не всеми специалистами рассматриваются в качестве психических расстройств. **Компульсивное выдергивание волос (трихотилломания)** и **компульсивное повреждение кожи** — это состояния, при которых чаще всего компульсивный компонент значительно преобладает над импульсивным. **Телесное дисморфическое расстройство** проявляется озабоченностью воспринимаемыми дефектами или изъянами внешнего вида, что приводит к повторяющемуся поведению: рассматриванию себя в зеркале, избыточному уходу за собой и поиску подтверждения своего мнения о наличии дефекта. Даже обеспокоенность состоянием здоровья, функциями организма и болью, характерные для **ипохондрии** и **соматизации**, можно отнести к обсессиям.

Заключение

В данной главе были рассмотрены современные представления об импульсивности и компульсивности, как о психопатологических дименсиях, свойственных множеству психических расстройств. Предполагается, что подкрепляющее поведение, пристрастия к психоактивным веществам и поведенческие пристрастия связаны с работой одних и тех же нейронных контуров. Речь идет о нейронных контурах импульсивности и компульсивности. Под импульсивностью понимается такое поведение, при котором сиюминутное вознаграждение оказывается предпочтительным перед отсроченным, но более значимым; совершение подобных действий трудно предотвратить. Импульсивность связана с работой нейронных контуров системы вознаграждения, располагающихся в префронтальной коре и в вентральной части полосатого тела. Под компульсивностью понимается такое поведение, которое изначально было подкрепляющим, но со временем стало привычным; совершение подобных действий сложно прекратить, поскольку они ослабляют напряжение и реакции отмены. Компульсивность связана с работой нейронного контура, ингибирующего двигательные реакции, который располагается в дорсальной части префронтальной коры. Предполагается, что нейробиологической основой импульсивности и компульсивности является нарушение баланса между восходящим побуждением и нисходящим торможением.

Психопатологические дименсии импульсивности и компульсивности свойственны целому ряду психических расстройств, включая пристрастия к психоактивным веществам и поведенческие пристрастия. В данной главе были рассмотрены нейронные контуры системы вознаграждения, а также психофармакологические способы воздействия на них. Была предпринята попытка объяснить психофармакологические механизмы действия

различных психоактивных веществ, в отношении которых возможно злоупотребление: никотина, алкоголя, опиоидов, психостимуляторов, седативных снотворных препаратов, марихуаны, галлюциногенов и клубных наркотиков. В отношении никотина и алкоголя обсуждались различные новейшие подходы к психофармакологическому лечению: селективный частичный агонист никотиновых $\alpha_4\beta_2$-рецепторов вареникли был рассмотрен в качестве лекарственного препарата, предназначенного для прекращения курения, налтрексон был представлен как средство лечения пристрастий к алкоголю и опиоидам, акампросат® обсуждался как препарат для лечения пристрастия к алкоголю. Ожирение и его связь с пристрастием к пище и импульсивно-компульсивными расстройствами обсуждались наряду с несколькими новыми лекарственными препаратами, включая лоркасерин®, фентермин®/топирамат ER, бупропион/налтрексон. И наконец в качестве потенциальных импульсивно-компульсивных расстройств и поведенческих пристрастий были рассмотрены многие поведенческие расстройства, включая патологический гэмблинг, СДВГ, импульсивные проявления насилия, пограничное расстройство личности, ОКР и многие другие.

Рекомендуемая литература и избранные источники

Общие источники: учебники

Brunton L.L. (ed.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York, NY : McGraw-Hill Medical, 2011.

Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (eds). Textbook of Psychopharmacology. 4th ed. Washington, DC : American Psychiatric Publishing, 2009.

Общие источники: учебники из серии «Essential Psychopharmacology» («Основы психофармакологии»)

Beyer C.E., Stahl S.M. (eds). Next Generation Antidepressants. Cambridge : Cambridge University Press, 2010.

Kalali A., Preskorn S., Kwentus J., Stahl S.M. (eds). Essential CNS Drug Development. Cambridge : Cambridge University Press, 2012.

Silberstein S.D., Marmura M.J., Stahl S.M. Essential Neuropharmacology: the Prescriber's Guide. Cambridge : Cambridge University Press, 2010.

Smith H., Pappagallo M., Stahl S.M. Essential Pain Pharmacology. Cambridge : Cambridge University Press, 2012.

Stahl S.M. Stahl's Illustrated Antidepressants. Cambridge : Cambridge University Press, 2009.

Stahl S.M. Stahl's Illustrated Chronic Pain and Fibromyalgia. Cambridge : Cambridge University Press, 2009.

Stahl S.M. Stahl's Illustrated Mood Stabilizers. Cambridge : Cambridge University Press, 2009.

Stahl S.M. Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge : Cambridge University Press, 2011.

Stahl S.M. Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide. 4th ed. Cambridge : Cambridge University Press, 2011.

Stahl S.M. Stahl's Self-Assessment Examination in Psychiatry: Multiple Choice Questions for Clinicians. Cambridge : Cambridge University Press, 2012.

Stahl S.M., Davis R.L. Best Practices in Medical Teaching. Cambridge : Cambridge University Press, 2011.

Stahl S.M., Grady M.M. Stahl's Illustrated Anxiety, Stress, and PTSD. Cambridge : Cambridge University Press, 2010.

Stahl S.M., Grady M.M. Stahl's Illustrated Substance Use and Impulsive Disorders. Cambridge : Cambridge University Press, 2012.

Stahl S.M., Mignon L. Stahl's Illustrated Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Cambridge : Cambridge University Press, 2009.

Stahl S.M., Mignon L. Stahl's Illustrated Antipsychotics: Treating Psychosis, Mania and Depression. Cambridge : Cambridge University Press, 2010.

Stein D.J., Lerer B., Stahl S.M. (eds). Essential Evidence-Based Psychopharmacology. 2nd ed. Cambridge : Cambridge University Press, 2012.

Главы 1–3 (фундаментальная нейронаука)

Iversen L.L., Iversen S.D., Bloom F.E., Roth R.H. Introduction to Neuropsychopharmacology. New York, NY : Oxford University Press, 2009.

Meyer J.S., Quenzer L.F. Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior. Sunderland, MA : Sinauer Associates, 2005.

Nestler E.J., Hyman S.E., Malenka R.C. Molecular Neuropharmacology: a Foundation for Clinical Neuroscience. 2nd ed. New York, NY : McGraw-Hill Medical, 2009.

Shepherd G.M. (ed.). The Synaptic Organization of the Brain. 5th ed. New York, NY : Oxford University Press, 2004.

Squire L.R., Bloom F.E., McConnell S.K. et al. (eds). Fundamental Neuroscience. 2nd ed. San Diego, CA : Academic Press, 2003.

Главы 4 (психоз и шизофрения) и 5 (антипсихотические препараты)

Alphs L.D., Summerfelt A., Lann H., Muller R.J. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia // Psychopharmacol. Bull. 1989. Vol. 25. P. 159–163.

Benes F.M. Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 239–257.

Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. P. 1762–1784.

Citrome L., Meng X., Hochfeld M., Stahl S.M. Efficacy of iloperidone in the short-term treatment of schizophrenia: a post hoc analysis of pooled patient data from four phase III, placebo- and active-controlled trials // Hum. Psychopharmacol. 2012. Vol. 27. P. 24–32.

Conn P.J., Lindsley C.W., Jones C.K. Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia // Trends Pharmacol. Sci. 2009. Vol. 30. P. 25–31.

Cruz D.A., Weaver C.L., Lovallo E.M., Melchitzky D.S., Lewis D.A. Selective alterations in postsynaptic markers of chandelier cell inputs to cortical pyramidal neurons in subjects with schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2009. Vol. 34. P. 2112–2124.

Curley A.A., Arion D., Volk D.W. et al. Cortical deficits of glutamic acid decarboxylase 67 expression in schizophrenia: clinical, protein, and cell typespecific features // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 158. P. 921–929.

Dragt S., Nieman D.H., Schultze-Lutter F. et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis // Acta Psychiatr. Scand. 2012. Vol. 125. P. 45–53.

D'Souza D.C., Singh N., Elander J. et al. Glycine transporter inhibitor attenuates the psychotomimetic effects of ket-

amine in healthy males: preliminary evidence // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1036–1046.
Eisenberg D.P., Berman K.F. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 258–277.
Enomoto T., Tse M.T., Floresco S.B. Reducing prefrontal gamma-aminobutyric acid activity induces cognitive, behavioral, and dopaminergic abnormalities that resemble schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 69. P. 432–441.
Fleischhacker W.W., Gopal S., Lane R. et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 15. P. 107–118.
Foti D.J., Kotov R., Guey L.T., Bromet E.J. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization // Am. J. Psychiatry. 2010. Vol. 167. P. 987–993.
Fusar-Poli P., Bonoldi I., Yung A.R. et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. P. 220–229.
Hall J., Whalley H.C., McKirdy J.W. et al. Overactivation of fear systems to neutral faces in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 64. P. 70–73.
Howes O.D., Montgomery A.J., Asselin M.C. et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 2009. Vol. 66. P. 13–20.
Jensen N.H., Rodriguiz R.M., Caron M.G. et al. N-Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity // Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 33. P. 2303–2312.
Kane J.M., Sanches R., Perry P.P. et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Psychiatry. 2012. Vol. 73. P. 617–624.
Karlsgodt K.H., Robleto K., Trantham-Davidson H. et al. Reduced dysbindin expression mediates N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction and impaired working memory performance // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 69. P. 28–34.
Kegeles L.S., Mao X., Stanford A.D. et al. Elevated prefrontal cortex γ-aminobutyric acid and glutamateglutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. P. 449–459.
Large M., Sharma S., Compton M.T., Slade T., Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. P. 555–561.
Lewis D.A., Gonzalez-Burgos G. Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 33. P. 141–165.
Lodge D.J., Grace A.A. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia // Trends Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 32. P. 507–513.
Mechelli A., Riecher-Rossler A., Meisenzahl E.M. et al. Neuroanatomical abnormalities that pre-date the onset of psychosis // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. P. 489–495.
Meltzer H.Y., Cucchiaro J., Silva R. et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, doubleblind, placebo- and olanzapine-controlled study // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 957–967.
Meyer J.M., Stahl S.M. The metabolic syndrome and schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand. 2009. Vol. 119. P. 4–14.
Nicodemus K.K., Law A.J., Radulescu E. et al. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls // Arch. Gen. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 991–1001.
Patil S.T., Zhang L., Martenyi F. et al. Activation of mGlu 2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial // Nat. Med. 2007. Vol. 13. P. 1102–1107.
Perkins D.O., Gu H., Boteva K., Lieberman J.A. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 1785–1804.
Pinkham A.E., Loughead J., Ruparel K. et al. Abnormal modulation of amygdala activity in schizophrenia in response to direct- and averted-gaze threat-related facial expressions // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 293–301.
Ragland J.D., Laird A.R., Ranganath C. et al. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2009. Vol. 166. P. 863–874.
Rasetti R., Mattay V.S., Wiedholz L.M. et al. Evidence that altered amygdala activity in schizophrenia is related to clinical state and not genetic risk // Am. J. Psychiatry. 2009. Vol. 166. P. 216–225.
Roffman J.L., Gollub R.L., Calhoun V.D. et al. MTHFR 677C → T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT 158 VA → Met // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. P. 17 573–17 578.
Roth B.L. Ki determinations, receptor binding profiles, agonist and/or antagonist functional data, HERG data, MDR1 data, etc. as appropriate was generously provided by the National Institute of Mental Health's Psychoactive Drug Screening Program, Contract # HHSN-271-2008-00025-C (NIMH PDSP). The NIMH PDSP is directed by Bryan L. Roth MD, PhD at the University of North Carolina at Chapel Hill and Project Officer Jamie Driscol at NIMH. Bethesda, MD, USA. Более подробная информация на сайте PDSP http://pdsp.med.unc.edu.
Satterthwaite T.D., Wolf D.H., Loughead J. et al. Association of enhanced limbic response to threat with decreased cortical facial recognition memory response in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2010. Vol. 167. P. 418–426.
Shahid M., Walker G.B., Zorn S.H., Wong E.H.F. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature // J. Psychopharmacol. 2009. Vol. 23. P. 65–73.
Singh J., Robb A., Vijapurkar U., Nuamah I., Hough D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 70. P. 1179–1187.
Stahl S.M. The serotonin-7 receptor as a novel therapeutic target // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. P. 1414–1415.
Stahl S.M., Mignon L., Meyer J.M. What comes first: atypical antipsychotic or the metabolic syndrome? // Acta Psychiatr. Scand. 2009. Vol. 119. P. 171–179.
Tamminga C.A., Stan A.D., Wagner A.D. The hippocampal formation in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2010. Vol. 167. P. 1178–1193.
Tan H.Y., Chen Q., Sust S. et al. Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 12 536–12 541.
Umbricht D., Yoo K., Youssef E. et al. Investigational glycine transporter type 1 (GlyT1) inhibitor RG1678: results of the proof-of-concept study for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. Abstract from the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) 49th Annual Meeting. Miami Beach, Florida, December 5–9, 2010.

Ursu S., Kring A.M., Gard M.G. et al. Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 276–285.

Wykes T., Huddy V., Cellard C., McGurk S.R., Czobar P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 472–485.

Главы 6 (расстройства настроения), 7 (антидепрессанты), и 8 (стабилизаторы настроения)

aan het Rot M., Collins K.A., Murrough J.W. et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 139–145.

Alvarez E., Perez V., Dragheim M., Loft H., Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 15. P. 589–600.

BALANCE investigators and collaborators; Geddes J.R., Goodwin G.M., Rendell J. et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (Balance): a randomized open-label trial // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 385–395.

Bang-Andersen B., Ruhland T., Jorgensen M. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl) phenyl] piperazine (LuAA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. P. 3206–3221.

Bergink V., Bouvy P.F., Vervoort J.S.P. et al. Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 609–616.

Bogdan R., Williamson D.E., an Hariri A.R. Mineralocorticoid receptor Iso/Val (rs5522) genotype moderates the association between previous childhood emotional neglect and amygdala reactivity // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 515–522.

Chiu C.T., Chuan D.M. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders // Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 128. P. 281–304.

Chowdhury G.M.I., Behar K.L., Cho W. et al. 1H-[13C]-nuclear magnetic resonance spectroscopy measures of ketamine's effect on amino acid neurotransmitter metabolism // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 1022–1025.

Cipriani A., Pretty H., Hawton K., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 1805–1819.

DiazGranados N., Ibrahim L.A., Brutsche N.E. et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant depressive disorder // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. P. 1605–1611.

Duman R.S., Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents // Trends Neurosci. 2012. Vol. 35. P. 47–56.

Frodl T., Reinhold E., Koutsouleris N. et al. Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 1383–1390.

Goldberg J.F., Perlis R.H., Bowden C.L. et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD // Am. J. Psychiatry. 2009. Vol. 166. P. 173–181.

Grady M., Stahl S.M. Practical guide for prescribing MAOI: debunking myths and removing barriers // CNS Spectr. 2012. Vol. 17. P. 2–10.

Ibrahim L., DiazGranados N., Franco-Chaves J. et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1526–1533.

Leon A.C., Solomon D.A., Li C. et al. Antiepileptic drugs for bipolar disorder and the risk of suicidal behavior: a 30-year observational study // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 285–291.

Mork A., Pehrson A., Brennum L.T. et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. Vol. 340. P. 666–675.

Pasquali L., Busceti C.L., Fulceri F., Paparelli A., Fornai F. Intracellular pathways underlying the effects of lithium // Behav. Pharmacol. 2010. Vol. 21. P. 473–492.

Perlis R.H., Ostacher M.J., Goldberg J.F. et al. Transition to mania during treatment of bipolar depression // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 2545–2552.

Price J.L., Drevets W.C. Neurocircuitry of mood disorders // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 192–216.

Price R.B., Nock M.K., Charney D.S., Mathew S.J. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 66. P. 522–526.

Rao U., Chen L.A., Bidesi A.S. et al. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 357–364.

Roiser J.P., Elliott R., Sahakian B.J. Cognitive mechanisms of treatment in depression // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 117–136.

Roy A., Gorodetsky E., Yuan Q., Goldman D., Enoch M.A. Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 1674–1683.

Salvadore G., Cornwell B.R., Sambataro F. et al. Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 1415–1422.

Schwartz T.L., Siddiqui U.S., Stahl S.M. Vilazodone: a brief pharmacologic and clinical review of the novel SPARI (serotonin partial agonist and reuptake inhibitor) // Ther. Adv. Psychopharmacol. 2011. Vol. 1. P. 81–87.

Stahl S.M. Psychiatric stress testing: novel strategy for translational psychopharmacology // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 1413–1414.

Stahl S.M., Fava M., Trivedi M. et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8 week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. P. 616–626.

Undurraga J., Baldessarini R.J., Valenti M. et al. Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants // J. Affect. Disord. 2012. Vol. 139. P. 89–93.

Yatham L.N., Liddle P.F., Sossi V. et al. Positron emission tomography study of the effects of tryptophan depletion on brain serotonin 2 receptors in subjects recently remitted from major depression // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. P. 601–609.

Zajecka J., Schatzberg A., Stahl S.M. et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Psychopharmacol. 2010. Vol. 30. P. 135–144.

Zarate C.A., Brutsche N.E., Ibrahim L. et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 939–946.

Глава 9 (тревожные расстройства и анксиолитики)

Anderson K.C., Insel T.R. The promise of extinction research for the prevention and treatment of anxiety disorders // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 319–321.

Aupperle R.L., Allard C.B., Grimes E.M. et al. Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. P. 360–371.

Barad M., Gean P.W., Lutz B. The role of the amygdala in the extinction of conditioned fear // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 322–328.

Batelaan N.M., Van Balkom A.J.L.M., Stein D.J. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: an update // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010. Vol. 15. P. 403–415.

Bonne O., Vythilingam M., Inagaki M. et al. Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. P. 1087–1091.

De Kleine R.A., Hendriks G.J., Kusters W.J.C., Broekman T.G. et al. A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine to enhance exposure therapy for posttraumatic stress disorder // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 962–968.

Hermans D., Craske M.G., Mineka S., Lovibond P.F. Extinction in human fear conditioning // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 361–368.

Ipser J.C., Stein D.J. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD) // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 15. P. 825–840.

Jovanovic T., Ressler K.J. How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD // Am. J. Psychiatry. 2010. Vol. 167. P. 648–662.

Linnman C., Zeidan M.A., Furtak S.C. et al. Resting amygdala and medial prefrontal metabolism predicts functional activation of the fear extinction circuit // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 415–423.

Mercer K.B., Orcutt H.K., Quinn J.F. et al. Acute and posttraumatic stress symptoms in a prospective gene X environment study of a university campus shooting // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. P. 89–97.

Monk S., Nelson E.E., McClure E.B. et al. Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 1091–1097.

Myers K.M., Carlezon W.A. D-cycloserine effects on extinction of conditioned responses to drug-related cues // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 947–955.

Onur O.A., Schlaepfer T.E., Kukolja J. The N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 1205–1211.

Orr S.P., Milad M.R., Metzger L.J. et al. Effects of beta blockade, PTSD diagnosis, and explicit threat on the extinction and retention of an aversively conditioned response // Biol. Psychol. 2006. Vol. 732. P. 262–271.

Otto M.W., Basden S.L., Leyro T.M., McHugh K., Hofmann S.G. Clinical perspectives on the combination of D-cycloserine and cognitive behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders // CNS Spectr. 2007. Vol. 12. P. 51–56, 59–61.

Otto M.W., Tolin D.F., Simon N.M. et al. Efficacy of D-cycloserine for enhancing response to cognitivebehavior therapy for panic disorder // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 365–370.

Raskind M.A., Peskind E.R., Hoff D.J. et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with posttraumatic stress disorder // Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 61. P. 928–934.

Rauch S.L., Shin L.M., Phelps E.A. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research — past, present and future // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 376–382.

Sandweiss D.A., Slymen D.J., Leardmann C.A. et al.; Millennium Cohort Study Team. Preinjury psychiatric status, injury severity, and postdeployment posttraumatic stress disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. P. 496–504.

Sauve W., Stahl S.M. Psychopharmacological treatment // Treating PTSD in Military Personnel: a Clinical Handbook / eds B.A. Moore, W.E. Penk. New York, NY : Guilford Press, 2011. P. 155–172.

Shin L.M., Bush G., Milad M.R. et al. Exaggerated activation of dorsal anterior cingulate cortex during cognitive interference: a monozygotic twin study of posttraumatic stress disorder // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 979–985.

Stein M.B., McAllister T.W. Exploring the convergence of posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury // Am. J. Psychiatry. 2009. Vol. 166. P. 768–776.

Vaiva G., Ducrocq F., Jezequel K., Averland B. et al. Immediate treatment with propranolol decreases postraumatic stress disorder two months after trauma // Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 54. P. 947–949.

van Zuiden M., Geuze E., Willemen H.L.D.M. et al. Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 89–96.

Глава 10 (хроническая боль и ее лечение)

Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. P. 10 410–10 415.

Bar K.J., Wagner G., Koschke M. et al. Increased prefrontal activation during pain perception in major depression // Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 62. P. 1281–1287.

Benarroch E.E. Sodium channels and pain // Neurology. 2007. Vol. 68. P. 233–236.

Brandt M.R., Beyer C.E., Stahl S.M. TRPV1 antagonists and chronic pain: beyond thermal perception // Pharmaceuticals, special issue «Emerging Pain Targets and Therapy». 2012. Vol. 5. P. 114–132.

Davies A., Hendrich J., Van Minh A.T. et al. Functional biology of the alpha 2 beta subunits of voltage gated calcium channels // Trends Pharmacol. Sci. 2007. Vol. 28. P. 220–228.

Dooley D.J., Taylor C.P., Donevan S., Feltner D. Ca2+ channel α2δ ligands: novel modulators of neurotransmission // Trends Pharmacol. Sci. 2007. Vol. 28. P. 75–82.

Farrar J.T. Ion channels as therapeutic targets in neuropathic pain // J. Pain. 2006. Vol. 7, N 1. Suppl. 1.

Gracely R.H., Petzke F., Wolf J.M., Clauw D.J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia // Arthritis Rheum. 2002. Vol. 46. P. 1222–1343.

McLean S.A., Williams D.A., Stein P.K. et al. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with

fibromyalgia // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 2776–2782.
Miljanich G.P. Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain // Curr. Med. Chem. 2004. Vol. 11. P. 3029–3040.
Nickel F.T., Seifert F., Lanz S., Maihofner C. Mechanisms of neuropathic pain // Eur. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 22. P. 81–91.
Norman E., Potvin S., Gaumond I. et al. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder // J. Clin. Psychiatry. 2011. Vol. 72. P. 219–224.
Stahl S.M. Fibromyalgia: pathways and neurotransmitters // Hum. Psychopharmacol. 2009. Vol. 24. P. S11–S17.
Wall P.D., Melzack R. (eds). Textbook of Pain. 4th ed. London : Harcourt, 1999.
Williams D.A., Gracely R.H. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia // Arthritis Res. Ther. 2006. Vol. 8. P. 224–232.

Глава 11 (расстройства сна и бодрствования и их лечение)

Abadie P., Rioux P., Scatton B. et al. Central benzodiazepine receptor occupancy by zolpidem in the human brain as assessed by positron emission tomography // Science. 1996. Vol. 295. P. 35–44.
Aloia M.S., Arnedt J.T., Davis J.D., Riggs R.L. et al. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2004. Vol. 10. P. 772–785.
Bettica P., Squassante L., Groeger J.A. et al. Differential effects of a dual orexin receptor antagonist (SB-649868) and zolpidem on sleep initiation and consolidation, SWS, REM sleep, and EEG power spectra in a model of situational insomnia // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1224–1233.
Cao M., Guilleminault C. Hypocretin and its emerging role as a target for treatment of sleep disorders // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2011. Vol. 11. P. 227–234.
Cauter E.V., Plat L., Scharf M.B. et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young men // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 100. P. 745–753.
Chahine L.M., Chemali Z.N. Restless legs syndrome: a review // CNS Spectr. 2006. Vol. 11. P. 511–520.
Coleman P.J., Schreier J.D., Cox C.D. et al. Discovery of [(2R,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl][5-methyl-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl] methanone (MK-6096): a dual orexin receptor antagonist with potent sleep-promoting properties // ChemMedChem. 2012. Vol. 7. P. 415–424.
Czeisler C.A., Walsh J.K., Roth T. et al. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 476–486.
Dawson G.R., Collinson N., Atack J.R. Development of subtype selective GABAA modulators // CNS Spectr. 2005. Vol. 10. P. 21–27.
DiFabio R., Pellacani A., Faedo S. et al. Discovery process and pharmacological characterization of a novel dual orexin 1 and orexin 2 receptor antagonist useful for treatment of sleep disorders // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 21. P. 5562–5567.
Dinges D.F., Weaver T.E. Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with CPAP // Sleep Med. 2003. Vol. 4. P. 393–402.
Drover D.R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone // Clin. Pharmacokinet. 2004. Vol. 43. P. 227–238.
Durmer J.S., Dinges D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation // Semin. Neurol. 2005. Vol. 25. P. 117–129.
Ellis C.M., Monk C., Simmons A. et al. Functional magnetic resonance imaging neuroactivation studies in normal subjects and subjects with the narcoleptic syndrome: actions of modafinil // J. Sleep Res. 1999. Vol. 8. P. 85–93.
Fava M., McCall W.V., Krystal A. et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 59. P. 1052–1060.
Hart C.L., Haney M., Vosburg S.K. et al. Modafinil attenuates disruptions in cognitive performance during simulated night-shift work // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 1526–1536.
Hening W., Walters A.S., Allen R.P. et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) primary care study // Sleep Med. 2004. Vol. 5. P. 237–246.
Krystal A.D., Walsh J.K., Laska E. et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia // Sleep. 2003. Vol. 26. P. 793–799.
Landrigan C.P., Rothschild J.M., Cronin J.W. et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 1838–1848.
Madras B.K., Xie Z., Lin Z. et al. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro // J. Pharm. Exp. Ther. 2006. Vol. 319. P. 561–569.
Makris A.P., Rush C.R., Frederich R.C., Kelly T.H. Wake-promoting agents with different mechanisms of action: comparison of effects of modafinil and amphetamine on food intake and cardiovascular activity // Appetite. 2004. Vol. 42. P. 185–195.
Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. P. 2126–2129.
Nutt D., Stahl S.M. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. P. 1601–1612.
Sakurai T., Mieda M. Connectomics of orexin-producing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal // Trends Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 32. P. 451–462.
Saper C.B., Lu J., Chou T.C., Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms // Trends Neurosci. 2005. Vol. 3. P. 152–157.
Saper C.B., Scammell T.E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // Nature. 2005. Vol. 437. P. 1257–1263.
Scammell T.E., Winrow C.J. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2011. Vol. 51. P. 243–266.
Schwartz J.R.L., Nelson M.T., Schwartz E.R., Hughes R.J. Effects of modafinil on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day sleepiness // Clin. Neuropharmacol. 2004. Vol. 27. P. 74–79.
Steiner M.A., Lecourt H., Strasser D.S., Brisbare-Roch C. et al. Differential effects of the dual orexin receptor antagonist almorexant and the GABAA-α1 receptor modulator

zolpidem, alone or combined with ethanol, on motor performance in the rat // Neuropsychopharmacology. 2011. Vol. 36. P. 848–856.
Thomas R.J., Kwong K. Modafinil activates cortical and subcortical sites in the sleep-deprived state // Sleep. 2006. Vol. 29. P. 1471–1481.
Thomas R.J., Rosen B.R., Stern C.E., Weiss J.W. et al. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing // J. Appl. Physiol. 2005. Vol. 98. P. 2226–2234.
U.S. Xyrem Multicenter Study Group. A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy // Sleep. 2003. Vol. 26. P. 31–35.
Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M. et al. Distinct narcolepsy syndromes in orexin receptor-2 and orexin null mice: molecular genetic dissection of non-rem and rem sleep regulatory processes // Neuron. 2003. Vol. 38. P. 715–730.
Winrow C.J., Gotter A.L., Cox C.D. et al. Pharmacological characterization of MK-6096 — a dual orexin receptor antagonist for insomnia // Neuropharmacology. 2012. Vol. 62. P. 978–987.
Wu J.C., Gillin J.C., Buchsbaum M.S. et al. Frontal lobe metabolic decreases with sleep deprivation not totally reversed by recovery sleep // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 2783–2792.
Zeitzer J.M., Morales-Villagran A., Maidment N.T. et al. Extracellular adenosine in the human brain during sleep and sleep deprivation: an in vivo microdialysis study // Sleep. 2006. Vol. 29. P. 455–461.

Глава 12 (синдром дефицита внимания и гиперактивности и его лечение)

Arnsten A.F.T. Fundamentals of attention deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways // J. Clin. Psychiatry. 2006. Vol. 67, suppl. 8. P. 7–12.
Arnsten A.F.T. Stimulants: therapeutic actions in ADHD // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 2376–2383.
Arnsten A.F.T. Stress signaling pathways that impair prefrontal cortex structure and function // Nat. Rev. Neurosci. 2009. Vol. 10. P. 410–422.
Arnsten A.F.T., Li B.M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. P. 1377–1384.
Avery R.A., Franowicz J.S., Phil M. et al. The alpha 2A adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task // Neuropsychopharmacology. 2000. Vol. 23. P. 240–249.
Berridge C.W., Devilbiss D.M., Andrzejewski M.E. et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 1111–1120.
Berridge C.W., Shumsky J.S., Andrzejewski M.E. et al. Differential sensitivity to psychostimulants across prefrontal cognitive tasks: differential involvement of noradrenergic α1- and α2-receptors // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 467–473.
Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65, suppl. 3. P. 3–7.
Biederman J., Petty C.R., Fried R. et al. Stability of executive function deficits into young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD // Acta Psychiatr. Scand. 2007. Vol. 116. P. 129–136.
Clerkin S.M., Schulz K.P., Halperin J.M. et al. Guanfacine potentiates the activation of prefrontal cortex evoked by warning signals // Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 66. P. 307–312.
Easton N., Shah Y.B., Marshall F.H., Fone K.C. et al. Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared with striatum: assessed by phMRI BOLD contrast // Psychopharmacology. 2006. Vol. 189. P. 369–385.
Faraone S.V., Biederman J., Spencer T. et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 1720–1729.
Fusar-Poli P., Rubia K., Rossi G., Sartori G. et al. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 264–272.
Grady M., Stahl S.M. A horse of a different color: how formulation influences medication effects // CNS Spectr. 2012. Vol. 17. P. 63–69.
Hannestad J., Gallezot J.D., Planeta-Wilson B. et al. Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 68. P. 854–860.
Jakala P., Riekkinen M., Sirvio J. et al. Guanfacine, but not clonidine, improves planning and working memory performance in humans // Neuropsychopharmacology. 1999. Vol. 20. P. 460–470.
Kessler R.C., Adler L., Barkley R. et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 716–723.
Kessler R.C., Green J.G., Adler L.A. et al. Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 1168–1178.
Kollins S.H., McClernon J.M., Fuemmeler B.F. Association between smoking and attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62. P. 1142–1147.
Madras B.K., Miller G.M., Fischman A.J. The dopamine transporter and attention deficit/hyperactivity disorder // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. P. 1397–1409.
Pingault J.B., Tremblay R.E., Vitaro F. et al. Childhood trajectories of inattention and hyperactivity and prediction of educational attainment in early adulthood: a 16-year longitudinal population-based study // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 1164–1170.
Seidman L.J., Valera E.M., Makris N. et al. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 1071–1080.
Spencer T.J., Biederman J., Madras B.K. et al. In vivo neuroreceptor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. P. 1293–1300.
Spencer T.J., Bonab A.A., Dougherty D.D. et al. Understanding the central pharmacokinetics of spheroidal oral drug absorption system (SODAS) dexmethylphenidate: a positron emission tomography study of dopamine transporter receptor occupancy measured with C-11 altropane // J. Clin. Psychiatry. 2012. Vol. 73. P. 346–352.
Stahl S.M. Norepinephrine and dopamine regulate signals and noise in the prefrontal cortex // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70. P. 617–618.
Stahl S.M. The prefrontal cortex is out of tune in attention-deficit/hyperactivity disorder // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70. P. 950–951.

Stahl S.M. Mechanism of action of stimulants in attention deficit/hyperactivity disorder // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. P. 12–13.

Stahl S.M. Mechanism of action of α2A-adrenergic agonists in attention-deficit/hyperactivity disorder with or without oppositional symptoms // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. P. 223–224.

Steere J.C., Arnsten A.F.T. The alpha 2A noradrenergic receptor agonist guanfacine improves visual object discrimination reversal performance in aged rhesus monkeys // Behav. Neurosci. 1997. Vol. 111. P. 883–891.

Surman C.B.H., Biederman J., Spencer T. et al. Deficient emotional self regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 617–623.

Swanson J., Baler R.D., Volkow N.D. Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress // Neuropsychopharmacology. 2011. Vol. 36. P. 207–226.

Turgay A., Goodman D.W., Asherson P. et al.; for the ADHD Transition Phase Model Working Group. Lifespan persistence of ADHD: the life transition model and its application // J. Clin. Psychiatry. 2012. Vol. 73. P. 192–201.

Turner D.C., Clark L., Dowson J., Robbins T.W. et al. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention deficit/hyperactivity disorder // Biol. Psychiatry. 2004. Vol. 55. P. 1031–1040.

Turner D.C., Robbins T.W., Clark L. et al. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers // Psychopharmacology. 2003. Vol. 165. P. 260–269.

Vaughan B.S., March J.S., Kratochvil C.J. The evidencebased pharmacological treatment of pediatric ADHD // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 15. P. 27–39.

Wang M., Ramos B.P., Paspalas C.D. et al. α2A-Adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex // Cell. 2007. Vol. 129. P. 397–410.

Wigal T., Brams M., Gasior M. et al.; 316 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design // Behav. Brain Funct. 2010. Vol. 6. P. 34–48.

Wilens T.E. Lisdexamfetamine for ADHD // Curr. Psychiatry. 2007. Vol. 6. P. 96–98, 105.

Yang L., Cao Q., Shuai L. et al. Comparative study of OROS-MPH and atomoxetine on executive function improvement in ADHD: a randomized controlled trial // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 15. P. 15–16.

Zang Y.F., Jin Z., Weng X.C. et al. Functional MRI in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality // Brain Dev. 2005. Vol. 27. P. 544–550.

Zuvekas S.H., Vitiello B. Stimulant medication use in children: a 12-year perspective // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 160–166.

Глава 13 (деменция и ее лечение)

Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association Workgroup // Alzheimers Dement. 2011. Vol. 7. P. 270–279.

Alexopoulos G.S. Role of executive function in late life depression // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64, suppl. 14. P. 18–23.

Bacher I., Rabin R., Woznica A., Sacveo K.A. et al. Nicotinic receptor mechanisms in neuropsychiatric disorders: therapeutic implications // Prim. Psychiatry. 2010. Vol. 17. P. 35–41.

Ballard C., Ziabreva I., Perry R. et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy Cody dementia spectrum // Neurology. 2006. Vol. 67. P. 1931–1934.

Barnes D.E., Yaffe K., Byers A.L. et al. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. P. 493–498.

Buccafusco J.J. Emerging cognitive enhancing drugs // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2009. Vol. 14. P. 577–589.

Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L. et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults // Neurology. 2012. Vol. 78. P. 1323–1329.

Chetelat G., Villemagne V.L., Villain N. et al. Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high β-amyloid deposition // Neurology. 2012. Vol. 78. P. 477–484.

Citron M. β-Secretase inhibition for the treatment of Alzheimer's disease: promise and challenge // Trends Pharmacol. Sci. 2004. Vol. 25. P. 92–97.

Clark C.M., Schneider J.A., Bedell B.J. et al.; AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-PET for imaging β-amyloid pathology // JAMA. 2011. Vol. 305. P. 275–283.

Cummings J.L. Biomarkers in Alzheimer's disease drug development // Alzheimers Dement. 2011. Vol. 7. P. e13–e44.

Deutsch S.I., Rosse R.B., Deutsch L.H. Faulty regulation of tau phosphorylation by the reelin signal transduction pathway is a potential mechanism of pathogenesis and therapeutic target in Alzheimer's disease // Eur. Neuropsychopharmacol. 2006. Vol. 16. P. 547–551.

Dickerson B.C., Stoub T.R., Shah R.C. et al. Alzheimersignature MRI biomarker predicts AD dementia in ognitively normal adults // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 1395–1402.

Ercoli L., Siddarth P., Huang S.C. et al. Perceived loss of memory ability and cerebral metabolic decline in persons with the apoplipoprotein E-IV genetic risk for Alzheimer disease // Arch. Gen. Psychiatry. 2006. Vol. 63. P. 442–448.

Ewers M., Sperling R.A., Klunk W.E., Weiner M.W. et al. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia // Trends Neurosci. 2011. Vol. 34. P. 430–442.

Fleisher A.S., Chen K., Liu X. et al. Using positron emission tomography and florbetapir F 18 to image amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease // Arch. Neurol. 2011. Vol. 68. P. 1404–1411.

Forster S., Grimmer T., Miederer I. et al. Regional expansion of hypometabolism in Alzheimer's disease follows amyloid deposition with temporal delay // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 792–797.

Frakey L.L., Salloway S., Buelow M., Malloy P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease // J. Clin. Psychiatry. 2012. Vol. 73. P. 796–801.

Gomar J.J., Bobes-Bascaran M.T., Conejero-Goldberg C., Davies P. et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. P. 961–969.

Grimmer T., Tholen S., Yousefi B.H. et al. Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E ε4 genotype in Alzheimer's disease // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 68. P. 879–884.

Grothe M., Heinsen H., Teipel S.F. Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early states of Alzheimer's disease // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 805–813.

Hasselmo M.E., Sarter M. Nodes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition // Neuropsychopharmacology. 2011. Vol. 36. P. 52–73.

Herrmann N., Chau S.A., Kircanski I., Lanctot K.L. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease // Drugs. 2011. Vol. 71. P. 2031–2065.

Huey E.D., Putnam K.T., Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia // Neurology. 2006. Vol. 66. P. 17–22.

Jack C.R., Albert M.S., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. 2011. Vol. 7. P. 257–262.

Jack C.R., Lowe V.J., Weigand S.D. et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease // Brain. 2009. Vol. 132. P. 1355–1365.

Kales H.C., Kim H.M., Zivin K. et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 71–79.

Lane R.M., Potkin S.G., Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006. Vol. 9. P. 101–124.

Lee G.J., Lu P.H., Hua X. et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in Alzheimer's disease-related regions // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 814–821.

Matsuzaki T., Sasaki K., Tanizaki Y. et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease // Neurology. 2010. Vol. 75. P. 764–770.

McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup // Alzheimers Dement. 2011. Vol. 7. P. 263–269.

Pomara N., Bruno D., Sarreal A.S. et al. Lower CSF amyloid beta peptides and higher F-2 isoprostanes in cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 523–530.

Purandare N., Burns A., Morris J. et al. Association of cerebral emboli with accelerated cognitive deterioration in Alzheimer's disease and vascular dementia // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 300–308.

Rabinovici G.D., Rosen H.J., Alkalay A. et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD // Neurology. 2011. Vol. 77. P. 2034–2042.

Reisberg B., Doody R., Stöffler A. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 1333–1341.

Rodrigue K.M., Kennedy K.M., Devous M.D. et al. β-Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences // Neurology. 2012. Vol. 78. P. 387–395.

Scheinin N.M., Aalto S., Kaprio J. et al. Early detection of Alzheimer disease // Neurology. 2011. Vol. 77. P. 453–460.

Schneider L.S., Dagerman K.S., Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia // JAMA. 2005. Vol. 294. P. 1935–1943.

Sink K.M., Holden K.F., Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 596–608.

Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup // Alzheimers Dement. 2011. Vol. 7. P. 280–292.

Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil // JAMA. 2004. Vol. 291. P. 317–324.

Tartaglia M.C., Rosen J.H., Miller B.L. Neuroimaging in dementia // Neurotherapeutics. 2011. Vol. 8. P. 82–92.

Townsend M. When will Alzheimer's disease be cured? A pharmaceutical perspective // J. Alzheimers Dis. 2011. Vol. 24. P. 43–52.

Valenzuela M.J., Matthews F.E., Brayne C. et al.; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Multiple biological pathways link cognitive lifestyle to protection from dementia // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 783–791.

Vigen C.L.P., Mack W.J., Keefe R.S.E. et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 831–839.

Wagner M., Wolf S., Reischies F.M. et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease // Neurology. 2012. Vol. 78. P. 379–386.

Williams M.M., Xiong C., Morris J.C., Galvin J.E. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer's disease // Neurology. 2006. Vol. 67. P. 1935–1941.

Wishart H.A., Saykin A.J., McAllister T.W. et al. Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE ε4 allele // Neurology. 2006. Vol. 67. P. 1221–1224.

Wolk D.A., Grachev I.D., Buckley C. et al. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology // Arch. Neurol. 2011. Vol. 68. P. 1398–1403.

Глава 14 (импульсивность. компульсивность, пристрастие)

Adan R.A.H., Vanderschuren L.J.M.J., la Fleur S.E. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding // Trends Pharmacol. Sci. 2008. Vol. 29. P. 208–217.

Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A. et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The COMBINE study: a randomized controlled trial // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 2003–2017.

Balodis I.M., Kober H., Worhunsky P.D. et al. Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 749–757.

Bauman M.H., Ayestas M.A., Partilla J.S. et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1192–1203.

Berlin H.A., Rolls E.T., Iversen S.D. Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 2360–2373.

Bradberry C.W. Dose-dependent effect of ethanol on extracellular dopamine in mesolimbic striatum of awake rhesus monkeys: comparison with cocaine across individuals // Psychopharmacology. 2002. Vol. 165. P. 67–76.

Carhart-Harris R.L., Erritzoe D., Williams T. et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. P. 2138–2143.

Chamberlain S.R., del Campo N., Dowson J. et al. Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder // Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 62. P. 977–984.

Chamberlain S.R., Menzies L., Hampshire A. et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive–compulsive disorder and their unaffected relatives // Science. 2008. Vol. 321. P. 421–422.

Chamberlain S.R., Muller U., Blackwell A.D. et al. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans // Science. 2006. Vol. 311. P. 861–863.

Chamberlain S.R., Robbins T.W., Winder-Rhodes S. et al. Translational approaches to frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder using a computerized neuropsychological battery // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 69. P. 1192–1203.

Clark L., Robbins T.W., Ersche K.D., Sahakian B.J. Reflection impulsivity in current and former substance users // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 515–522.

Collins G.T., Narasimhan D., Cunningham A.R. et al. Long-lasting effects of a PEGylated mutant cocaine esterase (CocE) on the reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine in rats // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1092–1103.

Crunelle C.L., Miller M.L., Booij J., van den Brink W. The nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline and the treatment of drug dependence: a review // Eur. Neuropsychopharmacol. 2010. Vol. 20. P. 69–79.

Culbertson C.S., Bramen J., Cohen M.S. et al. Effect of bupropion treatment on brain activation induced by cigarette-related cues in smokers // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. P. 505–515.

Dahchour A., DeWitte P. Effects of acamprosate on excitatory amino acids during multiple ethanol withdrawal periods // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2003. Vol. 3. P. 465–470.

Dalley J.W., Everitt B.J. Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry // Semin. Cell Dev. Biol. 2009. Vol. 20. P. 403–410.

Dalley J.W., Everitt B.J., Robbins T.W. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control // Neuron. 2011. Vol. 69. P. 680–694.

Dalley J.W., Mar A.C., Economidou D., Robbins T.W. Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: fronto-striatal systems and functional neurochemistry // Pharmacol. Biochem. Behav. 2008. Vol. 90. P. 250–260.

DeWitte P. Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol // Addict. Behav. 2004. Vol. 29. P. 1325–1339.

DeWitte P., Littleton J., Parot P., Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action // CNS Drugs. 2005. Vol. 6. P. 517–537.

Dilorio C.R., Watkins T.J., Dietrich M.S. et al. Evidence for chronically altered serotonin function in the cerebral cortex of female 3, 4-methylenedioxymethamphetamine polydrug users // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. P. 399–409.

Erritzoe D., Frokjaer V.G., Holst K.K. et al. In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin 2A receptor binding in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or «ecstasy») and hallucinogen users // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. P. 562–576.

Ersche K.D., Bullmore E.T., Craig K.J. et al. Influence of compulsivity of drug abuse on dopaminergic modulation of attentional bias in stimulant dependence // Arch. Gen. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 632–644.

Ersche K.D., Jones P.S., Williams G.B. et al. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction // Science. 2012. Vol. 335. P. 601–604.

Ersche K.D., Turton A.J., Pradhan S., Bullmore E.T. et al. Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 68. P. 770–773.

Evins A.E., Culhane M.A., Alpert J.E. et al. A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders // J. Clin. Psychopharmacol. 2008. Vol. 28. P. 660–666.

Ferris M.J., Calipari E.S., Mateo Y. et al. Cocaine self-administration produces pharmacodynamic tolerance: differential effects on the potency of dopamine transporter blockers, releasers, and methylphenidate // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1708–1716.

Fineberg N.A., Potenza M.N., Chamberlain S.R. et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review // Neuropsyhcopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 591–604.

Flament M.F., Bissada H., Spettigue W. Evidence-based pharmacotherapy of eating disorders // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 15. P. 189–207.

Franklin T., Wang Z., Suh J.J. et al. Effects of varenicline on smoking cue-triggered neural and craving responses // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. P. 516–526.

Gadde K.M., Allison D.B., Ryan D.H. et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 377. P. 1341–1352.

Gadde K.M., Franciscy D.M., Wagner H.R., Krishnan K.R. Zonisamide for weight loss in obese adults // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 1820–1825.

Gadde K.M., Yonish G.M., Foust M.S., Wagner H.R. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. P. 1226–1229.

Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S. et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. a randomized controlled trial // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 1617–1625.

Gearhardt A.N., Yokum S., Orr P.T. et al. Neural correlates of food addiction // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. P. 808–816.

Gillan C.M., Papmeyer M., Morein-Zamir S. et al. Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive-compulsive disorder // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 719–726.

Grant J.E., Kim S.W., Hartman B.K. A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. P. 783–789.

Greenberg B.D., Malone D.A., Friehs G.M. et al. Three year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 2384–2393.

Greenberg B.D., Rauch S.L., Haber S.N. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 317–336.

Greenway F.L., Whitehouse M.J., Guttadauria M. et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity // Obesity. 2008. Vol. 17. P. 30–39.

Greeven A., van Balkom A.J.L.M., van Rood Y.R., van Oppen P. et al. The boundary between hypochondriasis and obsessive–compulsive disorder: a cross-sectional study from the Netherlands // J. Clin. Psychiatry. 2006. Vol. 67. P. 1682–1689.

Haber S.N., Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 4–26.

Hart C.L., Marvin C.B., Silver R., Smith E.E. Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 586–608.

Hay P.J., Claudino A.M. Clinical psychopharmacology of eating disorders: a research update // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 15. P. 209–222.

Heinz A., Reimold M., Wrase J. et al. Correlation of stable elevations in striatal μ-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62. P. 57–64.

Higgins G.A., Silenieks L.B., Rossmann A. et al. The 5-HT2C receptor agonist lorcaserin reduces nicotine self-administration, discrimination, and reinstatement: relationship to feeding behavior and impulse control // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1177–1191.

Jastreboff A.M., Potenza M.N., Lacadie C. et al. Body mass index, metabolic factors, and striatal activation during stressful and neutral-relaxing states: a fMRI study // Neuropsychopharmacology. 2011. Vol. 36. P. 627–637.

Jonkman S., Pelloux Y., Everitt B.J. Drug intake is sufficient, but conditioning is not necessary for the emergence of compulsive cocaine seeking after extended self-administration // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1612–1619.

Kiefer F., Jahn H., Tarnaske T. et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 92–99.

Kiefer F., Wiedemann K. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? // Alcohol Alcohol. 2004. Vol. 39. P. 542–547.

King D.P., Paciga S., Pickering E. et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 641–650.

King P.J. The hypothalamus and obesity // Curr. Drug Targets. 2005. Vol. 6. P. 225–240.

Koob G.F., Le Moal M. Addiction and the brain antireward system // Annu. Rev. Psychol. 2008. Vol. 59. P. 29–53.

Koob G.F., Volkow N.D. Neurocircuitry of addiction // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 217–238.

Kovacs F.E., Knop T., Urbanski M.J. et al. Exogenous and endogenous cannabinoids suppress inhibitory neurotransmission in the human neocortex // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1104–1114.

Kuczenski R., Segal D.S. Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. P. 1391–1396.

Lawrence A.J., Luty J., Bogdan N.A., Sahakian B.J., Clark L. Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling // Psychopharmacology. 2009. Vol. 207. P. 163–172.

Leyton M., Boileau I., Benkelfat C. et al. Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seaking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men // Neuropsychopharmacology. 2002. Vol. 27. P. 1027–1035.

Lindsey K.P., Wilcox K.M., Votaw J.R. et al. Effect of dopamine transporter inhibitors on cocaine selfadministration in rhesus monkeys: relationship to transporter occupancy determined by positron emission tomography neuroimaging // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004. Vol. 309. P. 959–969.

Little K.Y., Krolewski D.M., Zhang L., Cassin B.J. Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160. P. 47–55.

Lobo D.S.S., Kennedy J.L. The genetics of gambling and behavioral addictions // CNS Spectr. 2006. Vol. 11. P. 931–939.

Lodge D.J., Grace A.A. The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 1356–1361.

Lotipour S., Mandelkern M., Alvarez-Estrada M., Brody A.L. A single administration of low-dose varenicline saturates α4β2* nicotinic acetylcholine receptors in the human brain // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1738–1748.

Mandyam C.D., Koob G.F. The addicted brain craves new neurons: putative role for adult-born progenitors in promoting recovery // Trends Neurosci. 2012. Vol. 35. P. 250–260.

Martinez D., Gil R., Slifstein M. et al. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 58. P. 779–786.

Martinez D., Narendran R., Foltin R.W. et al. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine // Am. J. Psychiatry. 2007. Vol. 164. P. 622–629.

Mason B.J. Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: an evidence-based risk–benefits assessment // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 13. P. 469–475.

Mason B.J. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence // Expert Opin. Pharmacother. 2005. Vol. 6. P. 2103–2115.

Mason B.J., Crean R., Goodell V. et al. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1689–1698.

Mason B.J., Goodman A.M., Chabac S., Lehert P. Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation // J. Psychiatr. Res. 2006. Vol. 40. P. 382–392.

McElroy S.L., Hudson J.I., Capece J.A. et al. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study // Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 61. P. 1039–1048.

Menzies L., Chamberlain S.R., Laird A.R. et al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited // Neurosci. Biobehav. Rev. 2008. Vol. 32. P. 525–549.

Miedl S.F., Peters J., Buchel C. Altered neural reward representations in pathological gamblers revealed by delay and probability discounting // Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69. P. 177–186.

Milad M.R., Rauch S.L. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways // Trends Cogn. Sci. 2012. Vol. 16. P. 43–51.

Narendran R., Lopresti B.J., Martinez D. et al. In vivo evidence for low striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) availability in cocaine abusers // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 55–63.

Nathan P.J., O'Neill B.V., Mogg K. et al. The effects of the dopamine d3 receptor antagonist GSK598809 on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 15. P. 149–161.

Nestler E.J. Is there a common molecular pathway for addiction? // Nat. Neurosci. 2005. Vol. 11. P. 1445–1449.

Netzeband J.G., Gruol D.L. Modulatory effects of acute ethanol on metabotropic glutamate responses in cultured Purkinje neurons // Brain Res. 1995. Vol. 688. P. 105–113.

Overtoom C.C.E., Bekker E.M., van der Molen M.W. et al. Methylphenidate restores link between stop-signal sensory impact and successful stopping in adults with attention deficit/hyperactivity disorder // Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 65. P. 614–619.

Peng X.O., Xi Z.X., Li X. et al. Is slow-onset long-acting monoamine transport blockade to cocaine as methadone is to heroin? implication for anti-addiction medications // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. P. 2564–2578.

Petrakis I.L., Poling J., Levinson C. et al.; VA New England VISN 1 MIRECC Study Group. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 57. P. 1128–1137.

Pettinati H.M., O'Brien C.P., Rabinowitz A.R. et al. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking // J. Clin. Psychopharmacol. 2006. Vol. 26. P. 610–625.

Richter M.A., de Jesus D.R., Hoppenbrouwers S. et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1144–1151.

Robbins T.W., Gillan C.M., Smith D.G., de Wit S. et al. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry // Trends Cogn. Sci. 2012. Vol. 16. P. 81–91.

Roozen H.G., deWaart R., van der Windt D.A.W. et al. A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence // Eur. Neuropsychopharmacol. 2005. Vol. 16. P. 311–323.

Salamone J.D., Correa M., Mingote S., Weber S.M. Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 305. P. 1–8.

Schauer P.R., Kashyap S.R., Wolski K. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. P. 1567–1576.

Schneider S., Peters J., Bromberg U. et al.; IMAGEN Consortium. Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 39–46.

Selzer J. Buprenorphine: reflections of an addictions psychiatrist // Am. Soc. Clin. Psychopharmacol. 2006. Vol. 9. P. 1466–1467.

Shaw P., Gilliam M., Liverpool M. et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. P. 143–151.

Smith B.M., Thomsen W.J., Grottick A.J. The potential use of selective 5-HT2C agonists in treating obesity // Expert Opin. Invest. Drugs. 2006. Vol. 15. P. 257–266.

Solinas M., Goldberg S.R. Motivational effects of cannabinoids and opioids on food reinforcement depend on simultaneous activation of cannabinoid and opioid systems // Neuropsychopharmacology. 2005. Vol. 30. P. 2035–2045.

Spencer T.J., Biederman J., Ciccone P.E. et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 387–395.

Steinberg M.B., Greenhaus S., Schmelzer A.C. et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 150. P. 447–454.

Sugam J.A., Day J.J., Wightman R.M., Carelki R.M. Phasic nucleus accumbens dopamine encodes risk-based decision-making behavior // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 199–205.

Thomsen W.J., Grottick A.J., Menzaghi F. et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine2C agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008. Vol. 325. P. 577–587.

Tiihonen J., Krupitsky E., Verbitskaya E. et al. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 531–536.

Urban N.B.L., Girgis R.R., Talbot P.S. et al. Sustained recreational use of ecstasy is associated with altered pre and postsynaptic markers of serotonin transmission in neocortical areas: a PET study with [11C]DASB and [11C]MDL 100907 // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1465–1473.

Van de Giessen E., de Bruin K., la Fleur S.E., van den Brink W. et al. Triple monoamine inhibitor tesofensine decreases food intake, body weight, and striatal dopamine D2/D3 receptor availability in diet-induced obese rats // Eur. Neuropsychopharmacol. 2012. Vol. 22. P. 290–299.

Van Holst R.J., Veltman D.J., Buchel C., van den Brink W. et al. Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 741–748.

Volkow N.D. Stimulant medications: how to minimize their reinforcing effects? // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. P. 359–361.

Volkow N.D., O'Brien C.P. Issues for DSM-V: should obesity be included as a brain disorder? // Am. J. Psychiatry. 2007. Vol. 164. P. 708–710.

Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S. et al. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. P. 1173–1180.

Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Tomasi D. et al. Addiction: beyond dopamine reward circuity // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. P. 15037–15042.

Weathers J.D., Stringaris A.R., Deveney C.M. et al. A development study of the neural circuitry mediating motor inhibition in bipolar disorder // Am. J. Psychiatry. 2012. Vol. 169. P. 633–641.

Wee S., Hicks M.J., De B.P. et al. Novel cocaine vaccine linked to a disrupted adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychostimulant and reinforcing effects // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37. P. 1083–1091.

Wilding J., Van Gaal L., Rissanen A., Vercruysse F. et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects // Int. J. Obes. 2004. Vol. 28. P. 1399–1410.

Zack M., Poulos C.X. A D1 antagonist enhances the rewarding and priming effects of a gambling episode in pathological gamblers // Neuropsychopharmacology. 2007. Vol. 32. P. 1678–1686.

Предметный указатель

5HT$_{1A}$-рецепторы 175
5HT$_{1B/D}$-рецепторы 179
5HT$_{2A}$-рецепторы 161
5HT$_{2C}$-рецепторы 181
5HT$_3$-рецепторы 181
5HT$_6$-рецепторы 183
5HT$_7$-рецепторы 183
L-метилфолат 378, 418
S-аденозилметионин 382

Агомелатин 343
Агонисты дофамина и $\alpha_2\delta$-лиганды 507
Агонисты/ингибиторы захвата серотонина обратного
  частичные 328
Азенапин 211
Алкоголь 611
Амисульприд 236
Амфетамин 540
Анксиолитики 426
Антагонисты
  H1-рецепторов гистаминовых 505
  α_2-рецепторов 348
  рецепторов орексиновых 509
Антагонисты/ингибиторы захвата серотонина
    обратного 353
Антидепрессанты 311
  аугментация 378
  выбор
    для женщин 392
    симптомы 387
    тестирование генетическое 395
    факты доказанные 387
  классы 317
  комбинации 396
  принципы действия 312
  трициклические 374
Антипсихотики
  атипичные 160, 416
    действие
      анксиолитическое 190
      антидепрессивное 190
      антиманиакальное 190
      кардиометаболическое 196
      седативное 191
      седативно-снотворное 191
  искусство смены 239
  переход
    на арипипразол 242
    с арипипразола 244
  практика клиническая 238
  резистентность к лечению 245
  свойства фармакологические 201
  традиционные 149
    свойства М-холиноблокирующие 156
Аполипопротеин Е 563
Арипипразол 231
Армодафинил 418
Атомоксетин 547

Бензодиазепины 418, 435
  анксиолитики 443
  модуляторы аллостерические позитивные 442
Бессонница 497
  аспекты лечения поведенческие 507
  расстройства психические 503
Блокаторы каналов кальциевых 415
Болезнь Альцгеймера 558
  вакцины 576
  воздействие на
    амилоид 575
    ацетилхолин 577
  глутамат в качестве мишени терапевтической 586
  иммунотерапия 576
  ингибиторы
    β-секретазы 577
    γ-секретазы 577
    холинэстеразы 583
  риск развития 563
  стадия
    вторая 569
    первая 566
    третья 573
  три стадии 563
Боль 461
  нейропатическая 465
    механизмы
      периферические 465
      центральные 465
  нормальная 463
  хроническая 461
    лечение 474
Брекспипразол 233
Бупропион 339

Венлафаксин 335
Вещества происхождения естественного 418
Взаимодействия моноаминов 288

Габапентин 415
Галантамин 586
Галлюциногены 620
Гипотеза
  дефицита холинергического 583
  каскада амилоидного 558

Гистамин 493
Глутамат 112
Гормоны 418
  железы щитовидной 382

Деменция 555, 589
  патогенез 556
  признаки клинические 556
  этиология 556
Депрессия 295
  симптомы и контуры нейронные 303
Десвенлафаксин 336
Донепезил 583
Дофамин 102
Дулоксетин 337

Зипрасидон 219
Зотепин 215

Илоперидон 220
Импульсивность 593
Ингибиторы
  захвата обратного
    норадреналина
      и дофамина 339
      селективные 342
    серотонина
      и норадреналина 332
      селективные 318
  моноаминоксидазы 358
Инозитол 418

Каналы ионные
  лиганд-зависимые 68
    подтипы
      пентамерные 71
      тетрамерные 72
    состояния различные 80
    строение и функции 70
  нейротрансмиссия 93
  потенциал-зависимые
    кальциевые 87
    натриевые 84
    строение и функция 84
Карбамазепин 412
Карипразин 233
Каскад фосфопротеиновый 30
Каскады передачи сигнала 22
Кветиапин 205
Кетамин 123
Кислота
  вальпроевая 409
  γ-аминомасляная 435
  γ-оксимасляная 516
Клозапин 201
Компульсивность 593
Контур нейронный дофаминовый
      мезолимбический 599
Кофеин 515

Ламотриджин 412
Лиганды $\alpha_2\delta$ 445
Литий 407
Луразидон 224

Мания 263
  симптомы и контуры нейронные 305
Марихуана 620
Мелатонин 504
Мемантин 587
Мессенджер
  вторичный 24
  фосфопротеиновый 26
Метилфенидат 540
Милнаципран 338
Миртазапин 348
Модафинил 418, 513
Модуляция аллостерическая 82
Моноаминоксидаза
  дезинформация 361
  мифы 361
  подтипы 358
  руководство по применению 361

Наркотики клубные 622
Нейробиология
  беспокойства 434
  сна и бодрствования 488
  страха 431
Нейролепсия 151
Нейромедиаторы 17
Нейроны
  дофаминергические 102
  норадренергические 283
Нейротрансмиссия
  классическая 18
  объемная 20
  основа
    анатомическая 13
    химическая 15
  ретроградная 19
  химическая 13, 17, 147
Никотин 604
Норадреналин 447

Окскарбазепин 414
Оланзапин 203
Опиоды 618

Палиперидон 217
Пароксетин 326
Переключатель сна и бодрствования 489
Перосширон 238
Петли кортико-стриато-таламо-кортикальные 434
Повышение концентрации пролактина 155
Прегабалин 415
Препараты
  антипсихотические 147

бензодиазепиновые 500
мультимодальные 399
снотворные 497
мелатонинергические 504
седативные 617
серотонинергические 505
стимулирующие бодрствование 512
Пристрастие 593
к веществам психоактивным 602
Психоз 95
дезорганизованный/возбужденный 96
депрессивный 96
описание клиническое 95
параноидный 96
Психостимуляторы 514, 602
Психотерапия 385
Психофармакология 13
Пути
глутаматные ключевые 119
дофаминовые ключевые мозга головного 105
Путь
глутаматный
гиппокампально-аккумбенсный 122
кортико-кортикальный
непрямой 123
прямой 123
кортико-стволовой 121
кортико-стриарный 122
кортико-таламический 123
таламо-кортикальный 123
дофаминовый
мезокортикальный 107
мезолимбический 105
нигростриарный 111
таламический 112
тубероинфундибулярный 111
ноцицептивный
к мозгу спинному 463
от мозга спинного к головному 464

Расстройства
биполярные 268
импульсивно-компульсивные 595
контуры нейронные 596
ожирение 622
поведения 633
настроения 262
лечение в будущем 399
нейровизуализация 306
нейромедиаторы и контуры нейронные 283
описание 262
сна и бодрствования 487
тревожные 426
подходы к лечению инновационные 450
спектр симптомов 426
Расстройство
биполярное
антидепрессанты 419
дети 424
женщины 423
комбинации стабилизаторов настроения 421
препараты линии первой 421
обсессивно-компульсивное 635
паническое 456
стрессовое посттравматическое 458
тревожное
генерализованное 455
социальное 457
Реконсолидация 453
Рецепторы
глутаматные 117
связанные с G-белком 49
Ривастигмин 583
Рилузол 416
Рисперидон 216

Серотонин 160, 445
Сертиндол 237
Сертралин 325
Симптомы экстрапирамидные 154
Синапсы нисходящие в рогах задних
мозга спинного 474
Синдром
дефицита внимания и гиперактивности 518
лечение 536
в будущем 553
настройканеэффективная коры префронтальной 524
препараты норадренергические 547
психостимуляторы 537
развитие системы нервной 531
расстройство коры префронтальной 518
ног беспокойных 507
Синтез
глутамата 112
комедиаторов глутамата 115
Сонливость дневная чрезмерная 512
Сопряжение электросекреторное 21
Стабилизаторы настроения 405
антиконвульсанты 408
будущего 425
практика клиническая 419
Стимуляция
магнитная транскраниальная 383
мозга 382
глубокая 384
Страх
обусловливание 449
погашение 450
Стресс 295
гены уязвимости 301
среда окружающая 297
Сульпирид 236

Тело миндалевидное 431
Терапия электросудорожная 382
Тирамин 362
Томография
  магнитно-резонансная 571
  позитронно-эмиссионная с использованием
    фтордезоксиглюкозы 572
Топирамат 415
Транспортёры
  везикулярные 48
  моноаминов 45
  нейромедиаторов 42
Тревога 426, 445
  активность норадренергическая повышенная 447

Фенциклидин 123
Ферменты 59
Фибромиалгия 471
  воздействие на симптомы дополнительные 484
Флувоксамин 326
Флуоксетин 324

Циталопрам 327
Цитохромы P450 62

Шизофрения 97
  генетика 130
  лечение в будущем 252
  нейровизуализация контуров нейронных 139
  психотерапия 250
  симптомы 100
    контуры нейронные мозга головного 102

Экспрессия генов 32
  механизм молекулярный 32
Эпигенетика 37
  механизмы молекулярные 38
  статус-кво клетки 39
Эсликарбазепин 414
Эсциталопрам 328

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12

Отдел оптовых продаж (вузы + опт)

Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 109, 112, 192, 143, 152);
моб.: (916) 876-90-59;
e-mail: opt@geotar.ru, iragor@geotar.ru, sa@geotar.ru

Отдел продаж медицинским училищам и колледжам

Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 138, 207, 252);
моб.: (926) 817-51-50, (985) 339-53-01;
e-mail: sales2@geotar.ru, zhernova@geotar.ru

Отдел розничных продаж и выставок

Тел./факс: (495) 921-39-07 (доб. 255, 280); моб.: (926) 168-42-16;
e-mail: bobyleva@medknigaservis.ru, gnezdilov@medknigaservis.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»

Тел.: 8 (800) 555-99-92; www.medknigaservis.ru;
e-mail: bookpost@medknigaservis.ru;
доставка по всей России

Фирменные магазины (Москва)

М. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 28, подъезд 3 (здание Московского дворца молодежи, вход в магазин со стороны Комсомольского проспекта). Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: **(499) 685-12-47**; моб.: **(916) 877-06-84**

М. «Новокузнецкая», «Третьяковская», ул. Садовническая, д. 13, стр. 11.
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: **(495) 921-39-07 (доб. 602, 603)**

М. «Савёловская», ул. Сущёвский Вал, д. 9, стр. 1 (вход справа от Мебельного центра).
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: **(495) 921-39-07 (доб. 729)**; моб.: **(985) 387-14-57**

Фирменные магазины «Медкнига» (Республика Татарстан)

г. Казань, ул. Бутлерова, 31. Тел.: +7 (843) 238-8-239, +7 (950) 312-80-27;
e-mail: gafurovan@mail.ru, kazanmedkniga@mail.ru
Время работы: ежедневно с 09.00 до 20.00.

г. Казань, ул. Бутлерова, 36, КГМА, 1-й этаж. Тел.: +7 (952) 038-11-12
Время работы: понедельник – пятница с 09.00 до 20.00

Фирменный магазин «Медкнига» (Краснодарский край)

г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 6/1. Тел.: +7 (908) 671-63-91
Время работы: понедельник – суббота с 08.00 до 18.00

РЕАЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ В СНГ (ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА ИЗДАТЕЛЬСТВА, ФИЛИАЛЫ, ДИЛЕРЫ, МАГАЗИНЫ)

Представительство Издательской группы «ГЭОТАР-КазМедиа» ТОО «ГЭОТАР-КазМедиа»

Республика Казахстан,
010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 54, кв. 3. Тел.: (7172) 39-82-62;
e-mail: yuliya_borisenko@list.ru

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» в Украине

Винница. Интернет-магазин «Медкнига».
г. Винница, ул. Блока, 14/2.
Тел.: +38 (068) 834-73-89,
+38 (095) 337-12-25,
+38 (063) 351-03-02, +38 (043) 266-05-10;
www.medkniga.com.ua;
e-mail: info@medkniga.com.ua;
Viber & WhatsApp: +380635210302;
Skype: medkniga_max@outlook.com

Киев. Интернет-магазин «Librabook»
(доставка курьером по Киеву,
почтой по Украине).
Тел.: +38 (044) 383-20-95,
+38 (093) 204-33-66, +38 (094) 927-90-95;
www.librabook.com.ua;
e-mail: info@librabook.com.ua;
ICQ: 570-251-870

Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» в Республике Беларусь ЧПТУП «Дар-Ника»

Республика Беларусь, 247760, г. Мозырь,
ул. Ленинская, 9/10.
Тел.: (37529) 662-46-51,
(37529) 730-13-66

Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» в Республике Беларусь ООО «Лебенскрафт»

Республика Беларусь, 210024, г. Витебск,
пр-т Победы, 7/1, комн. 112.
Тел.: (37529) 718-41-51

Научно-практическое издание

Стал Стивен М.

ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Перевод с английского под редакцией **Дамира Криницкого**

Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *А.А. Алешина*
Выпускающий редактор *В.В. Никитюк*
Корректоры *Е.А. Бакаева, Е.И. Макеева*
Компьютерная верстка *Л.О. Михеева*
Дизайн обложки *Т.В. Делицина*
Главный технолог *О.А. Ильина*

Стивен М. Стал

ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Перевод с английского под редакцией
Дамира Криницкого

В руководстве подробно освещены концепции современной психофармакологии. Детально изложены сложные взаимосвязи между нейробиологическими процессами, психологическими и социальными факторами, клиническими проявлениями психических расстройств и теми изменениями, которые происходят под влиянием приема лекарственных препаратов и психотерапии. Текст богато иллюстрирован цветными рисунками и схемами. Книга помогает ориентироваться в выборе лекарственных препаратов, опираясь на принципы доказательной медицины и знания современной нейробиологии. В отдельных главах рассмотрены релевантные для клинической практики аспекты фундаментальных нейронаук и психофармакологические подходы к лечению психотических расстройств и шизофрении, расстройств настроения, тревожных расстройств, хронической боли, расстройств сна и бодрствования, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, деменции, импульсивности и компульсивности, а также расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Кроме хорошо известных психотропных препаратов, описаны совсем новые и разрабатывающиеся лекарственные средства.

Издание предназначено психиатрам, психотерапевтам, наркологам, неврологам, врачам общей практики, клиническим фармакологам, психологам, нейробиологам, врачам-интернам, клиническим ординаторам, а также студентам медицинских, фармацевтических, биологических и психологических факультетов.

ISBN 978-5-9704-5144-1

www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru